

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2001-139575
(P2001-139575A)

(43) 公開日 平成13年5月22日 (2001.5.22)

(51) IntCl. ⁷	識別記号	F I	テームト* (参考)
C 0 7 D 471/04	1 0 6	C 0 7 D 471/04	1 0 6 A 4 C 0 6 5
A 6 1 K 31/437		A 6 1 K 31/437	4 C 0 8 6
A 6 1 P 7/02		A 6 1 P 7/02	
25/00		25/00	
25/04		25/04	

審査請求 未請求 請求項の数11 OL (全 64 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-323692

(22) 出願日 平成11年11月15日 (1999. 11. 15)

(71) 出願人 000005245

藤沢薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

(72) 発明者 山本 博文

兵庫県宝塚市鹿塩1-4-22-207

(72) 発明者 高橋 史江

大阪府東大阪市菱屋西3-4-29

(72) 発明者 加藤 毅

兵庫県西宮市大屋町12-27-302

(72) 発明者 中村 克哉

大阪府高槻市上土室2-12-1-103

(72) 発明者 眞鍋 孝司

兵庫県川西市丸山台1-2-103

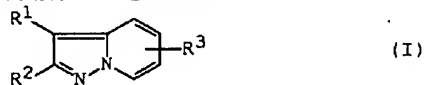
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規ピラゾロピリジン誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-II) 阻害剤であるピラゾロピリジン誘導体またはその塩、それらの製造方法、それらを含有する医薬組成物、ならびに、ヒトまたは動物の炎症症状、疼痛、自己免疫疾患の予防および/または治療方法を提供する。

【解決手段】 下記一般式 (I)

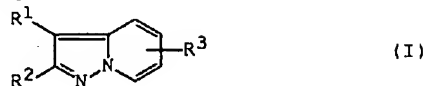


【式中、R¹およびR²は、それぞれ水素、低級アルキル基、シクロ（低級）アルキル基など、R³は水素、低級アルキル基、ハロゲンなど、をそれぞれ意味する。】
で表される化合物またはその塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)

【化1】



【式中、

R¹およびR²は、それぞれ水素、低級アルキル基、シクロ (低級) アルキル基、1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよいアリール基、1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよい複素環基、1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよい複素環 (低級) アルキル基、1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよいアリールオキシ (低級) アルキル基、低級アルケニル基またはアシル基、R³は水素、低級アルキル基、ハロゲン、ハロ (低級) アルキル基、シアノ基、アシル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ (低級) アルキル基または低級アルコキシ (低級) アルキル基、をそれぞれ意味する。】で表される化合物またはその塩。

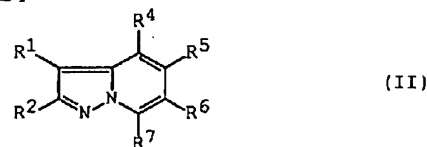
【請求項2】 R¹が低級アルキル基、シクロ (低級) アルキル基、1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよいアリール基、1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよい複素環 (低級) アルキル基または1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよいアリールオキシ (低級) アルキル基、R²が水素、低級アルキル基、シクロ (低級) アルキル基、1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよいアリール基、1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよい複素環基、1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよい複素環 (低級) アルキル基または1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよいアリールオキシ (低級) アルキル基、低級アルケニル基またはアシル基、である請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 R²が水素、低級アルキル基、シクロ (低級) アルキル基、低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、アシル、アミノ、低級アルキルアミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、シクロ (低級) アルキルオキシ、ハロ (低級) アルキル、ハロ (低級) アルコキシ、低級アルコキシ (低級) アルコキシ、低級アルケニル、低級アルケニルオキシ、複素環基およびアシルアミノよりなる群から選択された1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよいアリール基、低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシおよびアミノよりなる群から選択された1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよい複素環基、複素環 (低級) アルキル基、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノおよび低級アルキルチオよりなる群から選択された1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよいアリールオキシ (低級) アル

キル基、低級アルケニル基またはアシル基、である請求項2に記載の化合物。

【請求項4】 下記の式 (II)

【化2】



【式中、

R¹は、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルスルホニル、スルファモイル、低級アルキル、ハロ (低級) アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシおよびアリール (低級) アルコキシよりなる群から選択された適当な置換基を1ないし3個有していてもよいアリール基、R²は、水素、低級アルキル基、シクロ (低級) アルキル基、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルキルスルホニル、スルファモイル、アミノ、低級アルキルアミノ、ニトロ、シアノ、カルバモイル、ヒドロキシ、シクロ (低級) アルキルオキシ、ハロ (低級) アルコキシ、低級アルコキシ (低級) アルコキシ、低級アルケニル、低級アルケニルオキシ、複素環基、低級アルキルスルホニルアミノおよび低級アルカノイルアミノよりなる群から選択された適当な置換基を1ないし3個有していてもよいアリール基、低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシおよびアミノよりなる群から選択された適当な置換基を1ないし3個有していてもよい複素環基、複素環 (低級) アルキル基、またはハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノおよび低級アルキルチオよりなる群から選択された適当な置換基を1ないし3個有していてもよいアリールオキシ (低級) アルキル基、

(1) R⁴は水素、低級アルキル基、ハロ (低級) アルキル基、シアノ基、カルボキシ基、保護されたカルボキシ基またはヒドロキシ (低級) アルキル基、R⁵、R⁶およびR⁷はそれぞれ水素、

(2) R⁵は低級アルキル基、ハロ (低級) アルキル基、シアノ基、カルボキシ基、保護されたカルボキシ基またはヒドロキシ (低級) アルキル基、R⁴、R⁶およびR⁷はそれぞれ水素、

(3) R⁶は低級アルキル基、ハロゲン、ハロ (低級) アルキル基、シアノ基、カルボキシ基、保護されたカルボキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ (低級) アルキル基または低級アルコキシ (低級) アルキル基、R⁴、R⁵およびR⁷はそれぞれ水素、または(4) R⁷は低級アルキル基、シアノ基、ハロ (低級) アルキル基またはヒドロキシ (低級) アルキル基、R⁴、R⁵およびR⁶はそれぞれ水素、をそれぞれ意味する。)で表される請求項3に記載の化合物。

【請求項5】 R¹がスルファモイルフェニル基、

3

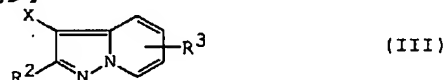
R²が、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよび低級アルケニルよりなる群から選択された適当な置換基を1ないし3個有するフェニル基、

R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷がそれぞれ水素、である請求項4に記載の化合物。

【請求項6】 請求項1に記載の化合物またはその塩の製造法であって、

(i) 式(III)

【化3】



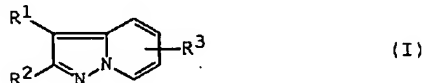
(式中、R²およびR³は請求項1に定義の通りであり、Xはハロゲン、を意味する。)で表される化合物またはその塩を、式(IV)

【化4】



(式中、R¹は請求項1に定義の通りである。)で表される化合物またはその塩と反応させて、式(I)

【化5】



(式中、R¹、R²およびR³は請求項1に定義の通りである。)で表される化合物またはその塩を得るか、または

(ii) 式(V)

【化6】



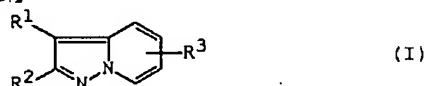
(式中、R¹およびR²は請求項1に定義の通りである。)で表される化合物またはその塩を、式(VI)

【化7】



(式中、R³は請求項1に定義の通りである。)で表される化合物と反応させて、式(I)

【化8】

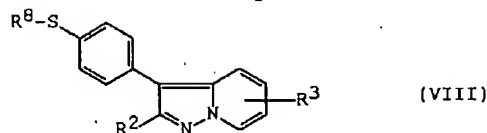


(式中、R¹、R²およびR³は請求項1に定義の通りである。)で表される化合物またはその塩を得るか、または

(iii) 式(VIII)

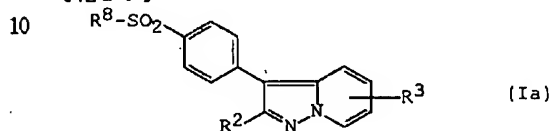
【化9】

4



(式中、R²およびR³は請求項1に定義の通りであり、R⁸は低級アルキル基、を意味する。)で表される化合物またはその塩を、酸化反応に付して、式(Ia)

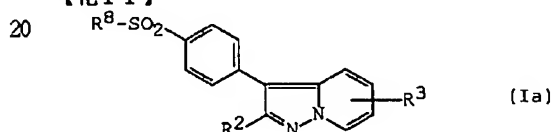
【化10】



(式中、R²およびR³は請求項1に定義の通りであり、R⁸は低級アルキル基、を意味する。)で表される化合物またはその塩を得るか、または

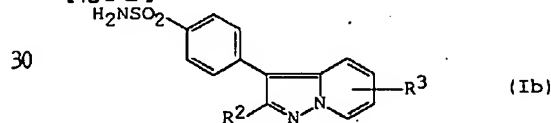
(iv) 式(Ia)

【化11】



(式中、R²およびR³は請求項1に定義の通りであり、R⁸は低級アルキル基、を意味する。)で表される化合物またはその塩を、アミド化反応に付して、式(Ib)

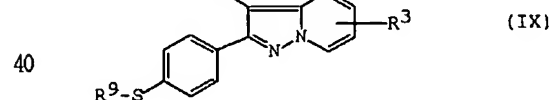
【化12】



(式中、R²およびR³は請求項1に定義の通りである。)で表される化合物またはその塩を得るか、または

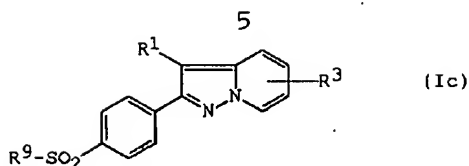
(v) 式

【化13】



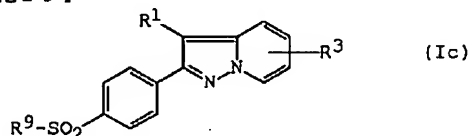
(式中、R¹およびR³は請求項1に定義の通りであり、R⁹は低級アルキル基、を意味する。)で表される化合物またはその塩を、酸化反応に付して、式(Ic)

【化14】



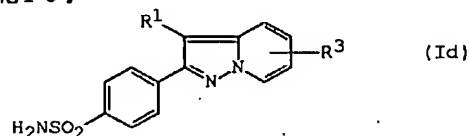
(式中、 R^1 および R^3 は請求項1に定義の通りであり、 R^9 は低級アルキル基、を意味する。)で表される化合物またはその塩を得るか、または
(vi)式(Ic)

【化15】



(式中、 R^1 および R^3 は請求項1に定義の通りであり、 R^9 は低級アルキル基、を意味する。)で表される化合物またはその塩を、アミド反応に付して、式(I d)

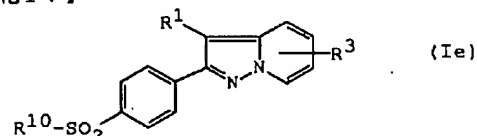
【化16】



(式中、 R^1 および R^3 は請求項1に定義の通りであり、)で表される化合物またはその塩を得る、

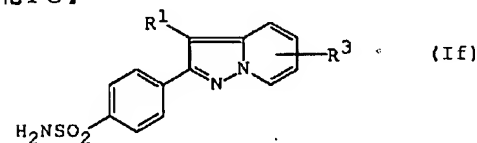
(vii)式(Ie)

【化17】



(式中、 R^1 および R^3 は請求項1に定義の通りであり、 R^{10} は保護されたアミノ基、を意味する。)で表される化合物またはその塩を、アミノ保護基の脱離反応に付して、式(I f)

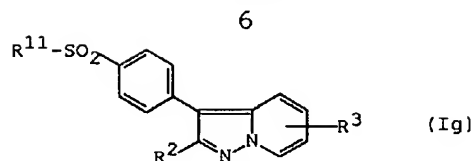
【化18】



(式中、 R^1 および R^3 は請求項1に定義の通りであり、)で表される化合物またはその塩を得る、

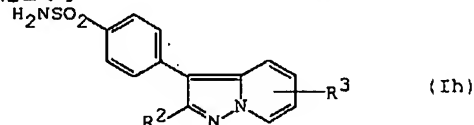
(viii)式(Ig)

【化19】



(式中、 R^2 および R^3 は請求項1に定義の通りであり、 R^{11} は保護されたアミノ基、を意味する。)で表される化合物またはその塩を、アミノ保護基の脱離反応に付して、式(I h)

10 【化20】



(式中、 R^2 および R^3 は請求項1に定義の通りである。)で表される化合物またはその塩を得る、ことを特徴とする前記製造法。

【請求項7】 医薬的に無毒の担体または賦形剤と共に、請求項1に記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項8】 請求項1に記載の化合物の医薬としての用途。

【請求項9】 請求項1に記載の化合物を含有するCOX-II阻害剤。

【請求項10】 請求項1に記載の化合物の有効量をヒトまたは動物に投与することからなる、炎症症状、種々の疼痛、コラーゲン病、自己免疫疾患、種々の免疫疾患、鎮痛薬性疾患、血栓症、癌または神経変性疾患の治療および/または予防方法。

【請求項11】 請求項1に記載の化合物の、ヒトまたは動物における炎症症状、種々の疼痛、コラーゲン病、自己免疫疾患、種々の免疫疾患、鎮痛薬性疾患、血栓症、癌または神経変性疾患を治療および/または予防するための医薬の製造への使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】この発明は、薬理活性を有する新規ピラゾロピリジン誘導体、それらの製造法、およびそれらを含有する医薬組成物に関する。

【0002】抗炎症および鎮痛活性を有するいくつかのピラゾール誘導体が、たとえばカナダ特許1 130 808、EP特許公報No. 248 594、272 704、293 220、418 845と554 829、ならびにWO公開特許公報No. 95/15315、95/15316、95/15317、95/15318、96/14302と97/15271に記載されているように、知られている。

【0003】

50 【発明の目的】この発明は、シクロオキシゲナーゼ-2

(以下、COX-I Iと表す)の阻害活性などの薬理活性を有する新規ピラゾロピリジン誘導体、それらの製造法、それらを含有する医薬組成物およびそれらの使用に関する。したがって、この発明の一つの目的は、COX-I I阻害活性を有する新規ピラゾロピリジン誘導体を提供することである。

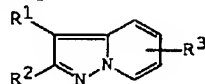
【0004】この発明の他の目的は、新規ピラゾロピリジン誘導体の製造法を提供することである。この発明のさらに他の目的は、ピラゾロピリジン誘導体を有効成分として含有する医薬組成物を提供することである。この発明のいま一つの目的は、新規ピラゾロピリジン誘導体の、種々の疾患を治療または予防するための医薬の製造への使用を提供することである。

【0005】

【発明の開示】この発明の目的ピラゾロピリジン誘導体は新規であり、下記的一般式(I)

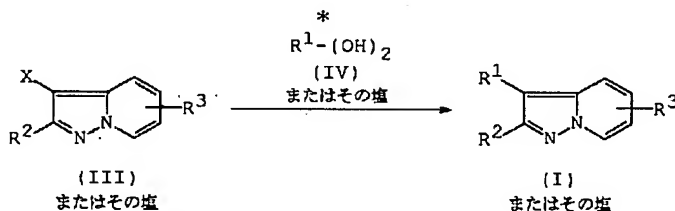
【0006】

【化21】



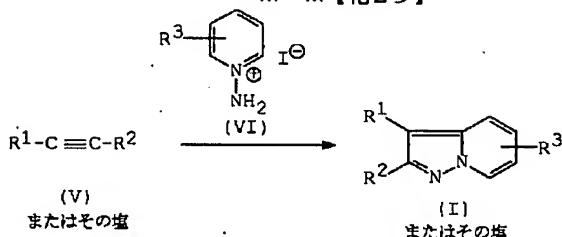
(I)

20



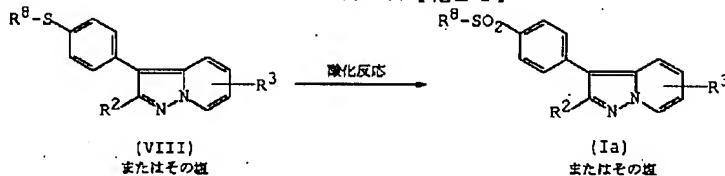
【0010】製造法2

※ ※【化23】



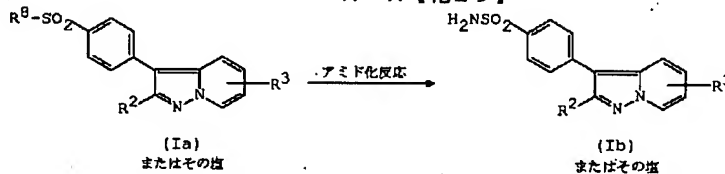
【0011】製造法3

★ ★【化24】

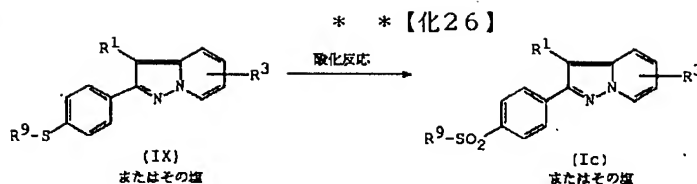


【0012】製造法4

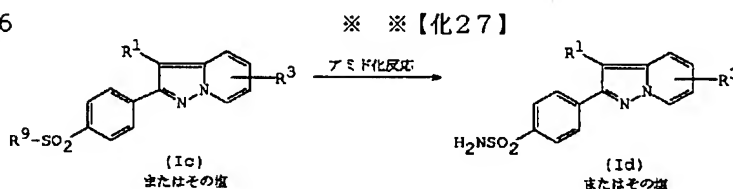
☆ ☆【化25】



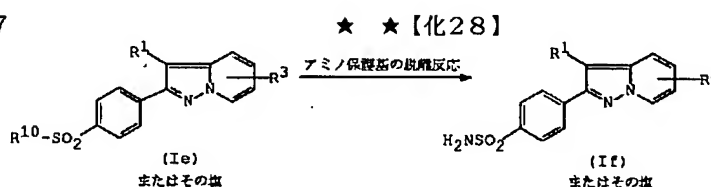
【0013】製造法5



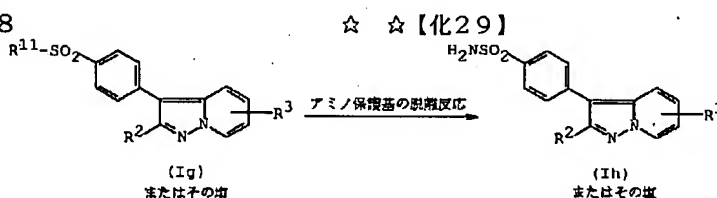
【0014】製造法6



【0015】製造法7

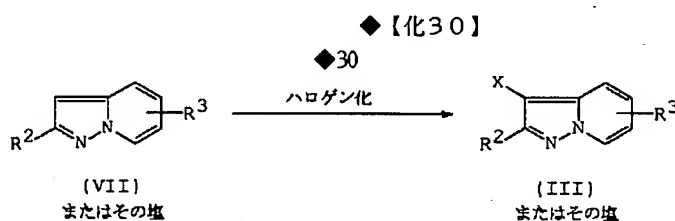


【0016】製造法8



【0017】製造法A

【0018】



【0019】(上記各式中、R¹、R²、R³は前記定義の通り、Xはハロゲン、R⁸は低級アルキル基、R⁹は低級アルキル基、R¹⁰は保護されたアミノ基、R¹¹は保護されたアミノ基、をそれぞれ示す。)

【0020】目的化合物(I)の好適な塩は、医薬として許容される慣用の無毒の塩であって、塩基との塩または酸付加塩、すなわち無機塩基との塩、たとえばアルカリ金属塩(たとえばナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など)、アンモニウム塩;有機塩基との塩、たとえば有機アミン塩(たとえばトリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N、N'-ジベンジルエチレンジアミン塩など);無機酸付加塩* 50

(たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、燐酸塩など);有機カルボン酸またはスルホン酸付加塩(たとえば蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など)、塩基性または酸性アミノ酸(たとえばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸など)との塩を挙げることができる。

【0021】この明細書の以上および以下の記述において、この発明の範囲に包含される種々の定義の好適な例および実例を次に詳細に説明する。「低級」とは、特記しない限り、炭素原子1ないし6個を有する基を意味する。

【0022】「1個またはそれ以上」の好適な例として

は、1ないし6の数を挙げることができ、好ましくは、1ないし4の数を挙げることができる。

【0023】好適な「低級アルキル基」および「低級アルキル」部分としては、炭素原子1ないし6個を有する直鎖または分枝状のもの、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級ブチル、第三級ブチル、ペンチル、3-ペンチル、イソペンチル、第三級ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシルなどを挙げることができ、好ましいものとしては、炭素原子1ないし5個を有するものを挙げることができる。

【0024】好適な「低級アルコキシ基」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第三級ブトキシ、ペンチルオキシ、第三級ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどを挙げることができる。

【0025】好適な「アリール基」および「アリール」部分としては、フェニル、ナフチル、アントリル、シクロヘキセニル、ペンタレニル、インデニル、アズレニル、フルオレニルなどを挙げることができる。

【0026】好適な「低級アルケニル基」としては、ビニル、1-（または2-）プロペニル、1-（または2-または3-）ブテニル、1-（または2-または3-または4-）ペンテニル、1-（または2-または3-または4-または5-）ヘキセニルなどを挙げることができる。

【0027】好適な「低級アルケニルオキシ基」としては、ビニルオキシ、1-（または2-）プロペニルオキシ、1-（または2-または3-）ブテニルオキシ、1-（または2-または3-または4-）ペンテニルオキシ、1-（または2-または3-または4-または5-）ヘキセニルオキシなどを挙げることができる。

【0028】好適な「適当な置換基」としては、低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、アシル、アミノ、低級アルキルアミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、シクロ（低級）アルキルオキシ、ハロ（低級）アルキル、低級アルキルチオ、ハロ（低級）アルコキシ、低級アルコキシ（低級）アルコキシ、低級アルケニル、低級アルケニルオキシ、複素環基、アシルアミノなどを挙げることができる。

【0029】好適な「シクロ（低級）アルキル基」としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどを挙げることができ、好ましいものとしては、シクロ（C₄-C₆）アルキルを挙げることができる。

【0030】好適な「ハロゲン」および「ハロ」部分としては、フッ素、臭素、塩素およびヨウ素を挙げることができる。

【0031】好適な「アシル基」および「アシル」部分としては、カルバモイル、スルファモイル、スルフィナ

モイル、スルフェナモイル、カルボキシ、脂肪族アシル基、および芳香族アシルと称される芳香環を有するアシル基、または複素環アシルと称される複素環を有するアシル基を挙げることができる。

【0032】前記アシルの好適な例としては、以下のもの、カルバモイル；低級または高級アルキルカルバモイル（たとえばメチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）；スルファモイル；スルフィナモイル；スルフェナモイル；カルボキシ；低級または高級アルカノイルなどの脂肪族アシル（たとえばホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、2, 2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、ノナデカノイル、イコサノイルなど）；シクロ（低級）アルキルカルボニル（たとえばシクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなど）；慣用の方法で保護されたカルボキシなどの保護されたカルボキシ〔たとえば低級または高級アルコキシカルボニルなどのエステル化されたカルボキシ（たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、第三級ペンチルオキシカルボニル、ヘプチルオキシカルボニルなど）など〕など；低級または高級アルキルスルホニル（たとえばメチルスルホニル、エチルスルホニルなど）；低級または高級アルコキシスルホニル（たとえばメトキシスルホニル、エトキシスルホニルなど）；ジ（低級）アルコキシホスホリル（たとえばジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、ジプロポキシホスホリル、ジブトキシホスホリル、ジペンチルオキシホスホリル、ジヘキシルオキシホスホリルなど）。

【0033】芳香族アシル、たとえばアロイル（たとえばベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなど）；アル（低級）アルカノイル〔たとえばフェニル（低級）アルカノイル（たとえばフェニルアセチル、フェニルプロパノイル、フェニルブタノイル、フェニルイソブタノイル、フェニルペンタノイル、フェニルヘキサノイルなど）、ナフチル（低級）アルカノイル（たとえばナフチルアセチル、ナフチルプロパノイル、ナフチルブタノイルなど）など〕；アル（低級）アルケノイル〔たとえばフェニル（低級）アルケノイル（たとえばフェニルプロペノイル、フェニルブテノイル、フェニルメタクリロイル、フェニルペンテノイル、フェニルヘキセノイルなど）、ナフチル（低級）アルケノイル（たとえばナフチルプロペノイル、ナフチルブテノイルなど）など〕；アル（低級）アルコキシカルボニル〔たとえばフェニル

(低級)アルコキシカルボニル(たとえばベンジルオキシカルボニルなど)など];アリールオキシカルボニル(たとえばフェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニルなど);アリールオキシ(低級)アルカノイル(たとえばフェノキシアセチル、フェノキシプロピオニルなど);アリールカルバモイル(たとえばフェニルカルバモイルなど);アリールチオカルバモイル(たとえばフェニルチオカルバモイルなど);アリールグリオキシロイル(たとえばフェニルグリオキシロイル、ナフチルグリオキシロイルなど);アリールスルホニル(たとえばフェニルスルホニル、p-トリルスルホニルなど);などを挙げることができる。

【0034】複素環アシル、たとえば、複素環カルボニル;複素環(低級)アルカノイル(たとえば複素環アセチル、複素環プロパノイル、複素環ブタノイル、複素環ペンタノイル、複素環ヘキサノイルなど);複素環(低級)アルケノイル(たとえば複素環プロペノイル、複素環ブテノイル、複素環ペンテノイル、複素環ヘキセノイルなど);複素環グリオキシロイル;など;などを挙げることができる。

【0035】好適な「複素環基」および「複素環」部分としては、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子を少なくとも1個有する飽和または不飽和の単環式または多環式複素環基を挙げることができる。特に好ましいものとしては、複素環基、たとえば、窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員(より好ましくは5または6員)の不飽和複素単環基、たとえばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ジヒドロピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル(たとえば4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリルなど)、テトラゾリル(たとえば1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど)など;窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員(より好ましくは5または6員)の飽和複素単環基、たとえばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニルなど;

【0036】窒素原子1ないし4個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばインドリル、イソインドリル、インドリニル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、フタリミジニルなど;酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員(より好ましくは5または6員)の不飽和複素単環基、たとえばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル(たとえば1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリルなど)など;酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員(より好ましくは5または6員)の飽和複素単環基、たとえばモルホリニル、シドノニル

など;

【0037】酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリルなど;硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員(より好ましくは5または6員)の不飽和複素単環基、たとえばチアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル(たとえば1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリルなど)など;硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員(より好ましくは5または6員)の飽和複素単環基、たとえばチアゾリジニルなど;硫黄原子1ないし2個を有する3ないし8員(より好ましくは5または6員)の不飽和複素単環基、たとえばチエニル、ジヒドロジチイニル、ジヒドロジチオニルなど;硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど、酸素原子1個を有する3ないし8員(より好ましくは5または6員)の不飽和複素単環基、たとえばフリル、ヒラニルなど;

【0038】酸素原子1ないし2個を有する3ないし8員(より好ましくは5または6員)の飽和複素単環基、たとえばオキシラニル、オキサラニル、ジオキサラニル、テトラヒドロフラニルなど;酸素原子1個および硫黄原子1ないし2個を有する3ないし8員(より好ましくは5または6員)の不飽和複素単環基、たとえばジヒドロオキサチイニルなど;酸素原子1ないし4個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばメチレンジオキシフェニル、ベンゾジオキサニルなど;硫黄原子1ないし2個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾチエニル、ベンゾジチイニルなど;

【0039】酸素原子1個および硫黄原子1ないし2個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾオキサチイニルなど;などを挙げることができ、前記の「複素環基」および「複素環」部分は、1個またはそれ以上の適当な置換基、たとえばオキソ;ハロゲン(たとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素など);低級アルカノイル(たとえばホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、2, 2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイルなど);アリール(たとえばフェニル、ナフチル、アントリルなど);低級アルキル(たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級ブチル、第三級ブチル、ペンチル、3-ペンチル、イソペンチル、第三級ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシルなど);低級アルコキシ(たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシなど);などを有していてもよい。

【0040】「複素環(低級)アルキル」の好適な「複素環」部分としては、前記の「複素環」を挙げることが

でき、好ましいものとしては、窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員の飽和複素単環基を、最も好ましいものとしては、ピロリジニルを挙げることができる。

【0041】「複素環（低級）アルキル」の好適な「低級アルキル」部分としては、前記の「低級アルキル」を挙げることができ、好ましいものとしては、(C₁—C₄)アルキルを、最も好ましいものとしては、メチルを挙げることができる。

【0042】好適な「アリールオキシ（低級）アルキル基」としては、フェノキシメチル、フェノキシエチル、フェノキシプロピル、フェノキシブチル、フェノキシペンチル、フェノキシヘキシル、ナフチルオキシメチル、ナフチルオキシエチル、ナフチルオキシプロピル、ナフチルオキシブチル、ナフチルオキシペンチル、ナフチルオキシヘキシル、アントリルオキシメチル、アントリルオキシエチルなどを挙げることができる。

【0043】好適な「ハロ（低級）アルキル基」としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ブロモメチル、ジブロモメチル、トリブロモメチル、1-（または2-）フルオロエチル、1-（または2-）ブロモエチル、1-（または2-）クロロエチル、1, 1-ジフルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチルなどを挙げることができ、好ましいものとしては、モノ-（またはジ-またはトリ）ハロ（C₁—C₄）アルキルを、最も好ましいものとしては、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルを挙げることができる。

【0044】好適な「低級アルキルアミノ基」としては、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、エチルメチルアミノ、イソプロピルメチルアミノ、エチルプロピルアミノなどを挙げることができる。好適な「ヒドロキシ（低級）アルキル基」としては、ヒドロキシメチル、1-（または2-）ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、2-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシ-1-エチルエチル、1-ヒドロキシ-1-エチルプロピル、1-ヒドロキシブチル、1-（または2-または3-）ヒドロキシ-1-（または2-または3-）メチルプロピル、1-（または2-または3-または4-）ヒドロキシ-1-（または2-または3-または4-）メチルブチル、1-（または2-または3-または4-または5-）ヒドロキシ-1-（または2-または3-または4-または5-）メチルペンチル、1-（または2-または3-または4-または5-または6-）ヒドロキシ-1-（または2-または3-または4-または5-または6-）メチルヘキシルなどを挙げることができる。

【0045】好適な「低級アルコキシ（低級）アルキル」としては、メトキシメチル、メトキシエチル、エト

キシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、エトキシブチル、プロボキシメチル、プロボキシエチル、プロボキシプロピル、ブトキシメチル、ペンチルオキシメチル、第三級ブトキシメチルなどを挙げることができる。

【0046】好適な「シクロ（低級）アルキルオキシ基」としては、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなどを挙げることができる。

10 【0047】好適な「低級アルキルチオ基」としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどを挙げることができる。

【0048】好適な「ハロ（低級）アルコキシ基」としては、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシ、ブロモメトキシ、ジブロモメトキシ、トリブロモメトキシ、1-（または2-）フルオロエトキシ、1-（または2-）ブロモエトキシ、1-（または2-）クロロエトキシ、1, 1-ジフルオロエトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシなどを挙げることができる。

【0049】好適な「低級アルコキシ（低級）アルコキシ基」としては、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、メトキシプロボキシ、エトキシメトキシ、エトキシエトキシ、プロボキシメトキシ、プロボキシエトキシ、ブトキシメトキシ、ブトキシエトキシ、ペンチルオキシメトキシ、ヘキシルオキシエトキシなどを挙げることができる。

30 【0050】「アシルアミノ」の好適な「アシル」部分としては、前記の「アシル」を挙げることができる。

【0051】好適な「アシルアミノ基」としては、低級または高級アルカノイルアミノ（たとえばホルミルアミノ、アセチルアミノ、N-メチルアセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ、2-メチルプロパノイルアミノ、ペンタノイルアミノ、2, 2-ジメチルプロパノイルアミノ、ヘキサノイルアミノ、ヘプタノイルアミノ、オクタノイルアミノ、ノナノイルアミノ、デカノイルアミノ、ウンデカノイルアミノ、ドデカノイルアミノ、トリデカノイルアミノ、テトラデカノイルアミノ、ペンタデカノイルアミノ、ヘキサデカノイルアミノ、ヘプタデカノイルアミノ、オクタデカノイルアミノ、ノナデカノイルアミノ、イコサノイルアミノなど）、シクロ（低級）アルキルカルボニルアミノ〔たとえばシクロ（C₃—C₆）アルキルカルボニルアミノ（たとえばシクロプロピルカルボニルアミノ、シクロブチルカルボニルアミノ、シクロペンチルカルボニルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノなど）〕、低級または高級アルコキシカルボニルアミノ（たとえばメトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、第三級ブ

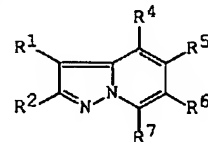
トキシカルボニルアミノ、ベンチルオキシカルボニルアミノ、ヘプチルオキシカルボニルアミノなど)、低級アルコキシ(低級)アルカノイルアミノ(たとえばメトキシアセチルアミノ、2-または3-メトキシプロピオニルアミノ、エトキシアセチルアミノ、2-または3-エトキシプロピオニルアミノなど)、低級アルキニルカルボニルアミノ[たとえば(C₂-C₆)アルキニルカルボニルアミノ(たとえばプロパルギルカルボニルアミノ、1-メチルプロパルギルカルボニルアミノ、1-または2-または3-ブチニルカルボニルアミノなど)、低級または高級アルキルスルホニルアミノ(たとえばメチルスルホニルアミノ、N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、n-ブチルスルホニルアミノ、第二級ブチルスルホニルアミノ、第三級ブチルスルホニルアミノ、n-ペンチルスルホニルアミノ、ネオペンチルスルホニルアミノ、ヘキシルスルホニルアミノなど)、低級または高級アルコキシスルホニルアミノ(たとえばメトキシスルホニルアミノ、エトキシスルホニルアミノなど)、1個またはそれ以上の(好ましくは1ないし3個の)適当な置換基(たとえばベンゾイルアミノ、トルオイルアミノ、ナフトイルアミノ、2-または3-または4-ヒドロキシベンゾイルアミノ、2-または3-または4-メトキシベンゾイルアミノ、2-または3-または4-クロロベンゾイルアミノ、フェニルベンゾイルアミノなど)を有していてもよいアロイルアミノ、アル(低級)アルカノイルアミノ[たとえばフェニル(C₁-C₆)アルカノイルアミノ(たとえばフェニルアセチルアミノ、フェニルプロパノイルアミノ、フェニルブタノイルアミノ、フェニルイソブタノイルアミノ、フェニルペンタノイルアミノ、フェニルヘキサノイルアミノなど)、ナフチル(低級)アルカノイルアミノ(たとえばナフチルアセチルアミノ、ナフチルプロパノイルアミノ、ナフチルブタノイルアミノなど)、など]、アル(低級)アルケノイルアミノ[たとえばフェニル(C₃-C₆)アルケノイルアミノ(たとえばフェニルプロペノイルアミノ、フェニルブテノイルアミノ、フェニルメタクリロイルアミノ、フェニルペンテノイルアミノ、フェニルヘキセノイルアミノなど)、ナフチル(C₃-C₆)アルケノイルアミノ(たとえばナフチルプロペノイルアミノ、ナフチルブテノイルアミノなど)など]、アル(低級)アルコキシカルボニルアミノ[たとえばフェニル(C₁-C₆)アルコキシカルボニルアミノ(たとえばベンジルオキシカルボニルアミノ、フェネチルオキシカルボニルアミノなど)、アリールオキシカルボニルアミノ(たとえばフェノキシカルボニルアミノ、ナフチルオキシカルボニルアミノなど)、アリールオキシ(低級)アルカノイルアミノ(たとえばフェノキシアセチルアミノ、フェノキシプロピオニルアミノなど)、アリールカルバモイルアミノ(たとえばフェニルカルバモイルアミノなど)、アリ

ールチオカルバモイルアミノ(たとえばフェニルチオカルバモイルアミノなど)、アリールグリオキシロイルアミノ(たとえばフェニルグリオキシロイルアミノ、ナフチルグリオキシロイルアミノなど)、アリールスルホニルアミノ(たとえばフェニルスルホニルアミノ、p-トリルスルホニルアミノなど)などを挙げる事ができ、好ましいものとしては、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、N-メチルアセチルアミノまたはN-メチル-N-メチルスルホニルアミノを挙げる事ができる。

【0052】好適な「保護されたアミノ基」としては、前記のアシルアミノ、ベンジルアミノ、フェネチルアミノ、1-フェニルエチルアミノ、ベンズヒドリルアミノ、トリチルアミノ、N、N-ビス(4-メトキシベンジル)アミノ、ジメチルピロールなどを挙げる事ができる。

【0053】前記の化合物(I)の好ましいものとしては、下記の化合物(II)を挙げる事ができる。

【化31】



(II)

【0054】(式中、R¹は、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルスルホニル、スルファモイル、低級アルキル、ハロ(低級)アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシおよびアリール(低級)アルコキシよりなる群から選択された適当な置換基を1ないし3個有していてもよいアリール基、R²は、水素、低級アルキル基、シクロ(低級)アルキル基；ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルキルスルホニル、スルファモイル、アミノ、低級アルキルアミノ、ニトロ、シアノ、カルバモイル、ヒドロキシ、シクロ(低級)アルキルオキシ、ハロ(低級)アルコキシ、低級アルコキシ(低級)アルコキシ、低級アルケニル、低級アルケニルオキシ、複素環基、低級アルキルスルホニルアミノおよび低級アルカノイルアミノよりなる群から選択された適当な置換基を1ないし3個有していてもよいアリール基；低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシおよびアミノよりなる群から選択された適当な置換基を1ないし3個有していてもよい複素環基；複素環(低級)アルキル基；またはハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノおよび低級アルキルチオよりなる群から選択された適当な置換基を1ないし3個有していてもよいアリールオキシ(低級)アルキル基、

【0055】(1) R⁴は水素、低級アルキル基、ハロ(低級)アルキル基、シアノ基、カルボキシ基、保護されたカルボキシ基またはヒドロキシ(低級)アルキル基；R⁵、R⁶およびR⁷はそれぞれ水素；

(2) R⁵は低級アルキル基、ハロ(低級)アルキル

基、シアノ基、カルボキシ基、保護されたカルボキシ基またはヒドロキシ（低級）アルキル基； R^4 、 R^6 および R^7 はそれぞれ水素；

（3） R^6 は低級アルキル基、ハロゲン、ハロ（低級）アルキル基、シアノ基、カルボキシ基、保護されたカルボキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ（低級）アルキル基または低級アルコキシ（低級）アルキル基； R^4 、 R^6 および R^7 はそれぞれ水素；または（4） R^7 は低級アルキル基、シアノ基、ハロ（低級）アルキル基またはヒドロキシ（低級）アルキル基； R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ水素；をそれぞれ意味する。）

【0056】より好ましいものとしては、下記の化合物（II）を挙げることができる。（式中、 R^1 はスルファモイルフェニル基、 R^2 は、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノおよび低級アルケニルよりなる群から選択された適当な置換基を1ないし3個を有するフェニル基、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 はそれぞれ水素；をそれぞれ意味する。）

【0057】この発明の目的化合物（I）の製造法を次に詳細に説明する。

製造法1

目的化合物（I）またはその塩は、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムなどのカップリング試薬の存在下で、化合物（III）またはその塩を化合物（IV）またはその塩と反応させることによって製造することができる。この反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒、たとえば水、アルコール（たとえばメタノール、エタノールなど）、ベンゼン、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ニトロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン、塩化メチレン、二塩化エチレン、クロロホルム、ジオキサン、ジエチルエーテルまたは他の溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。

【0058】反応温度は特に限定されず、反応は、通常、冷却ないし加熱下で行われる。反応は無機または有機塩基の存在下で実施してもよく、塩基の例としては、アルカリ金属（たとえばナトリウム、カリウムなど）、アルカリ金属水酸化物（たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、アルカリ金属炭酸水素塩（たとえば炭酸水素ナトリウム塩、炭酸水素カリウムなど）、アルカリ金属炭酸塩（たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）、トリ（低級）アルキルアミン（たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなど）、アルカリ金属水素化物（たとえば水素化ナトリウムなど）、アルカリ金属（低級）アルコキシド（たとえばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三級ブトキシドなど）、ピリジン、ルチジン、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、N-（低級）アルキルモルホリン、N、N-ジ（低級）アル

キルベンジルアミン、N、N-ジ（低級）アルキルアニリン、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、フェニルリチウム、1，5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エンなどを挙げることができる。塩基および/または出発化合物が液体である場合、それらも溶媒として使用できる。

【0059】製造法2

化合物（I）またはその塩は化合物（V）またはその塩を化合物（VI）と反応させることによって製造することができる。この反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒、たとえば水、アルコール（たとえばメタノール、エタノールなど）、ベンゼン、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ニトロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン、塩化メチレン、二塩化エチレン、クロロホルム、ジオキサン、ジエチルエーテルまたは他の溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。

【0060】反応温度は特に限定されず、反応は、通常、冷却ないし加熱下で行われる。反応は無機または有機塩基の存在下で実施してもよく、塩基の例としては、アルカリ金属（たとえばナトリウム、カリウムなど）、アルカリ金属水酸化物（たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、アルカリ金属炭酸水素塩（たとえば炭酸水素ナトリウム塩、炭酸水素カリウムなど）、アルカリ金属炭酸塩（たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）、トリ（低級）アルキルアミン（たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなど）、アルカリ金属水素化物（たとえば水素化ナトリウムなど）、アルカリ金属（低級）アルコキシド（たとえばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三級ブトキシドなど）、ピリジン、ルチジン、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、N-（低級）アルキルモルホリン、N、N-ジ（低級）アルキルベンジルアミン、N、N-ジ（低級）アルキルアニリン、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、フェニルリチウム、1，5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エンなどを挙げることができる。

【0061】塩基、酸および/または出発化合物が液体である場合、それらも溶媒として使用できる。反応を促進するために、酸化水銀（II）などの活性化剤を用いてもよい。

【0062】製造法3

化合物（Ia）またはその塩は、化合物（VII）またはその塩を酸化剤と反応させることによって製造することができる。好適な酸化剤としては、過酸化水素、クメンヒドロペルオキシド、第三級ブチルヒドロペルオキシド、ジョーンズ試薬、過酸[たとえば過酢酸、過安息香酸、m-クロロ過安息香酸、単過硫酸塩化合物（OXONE）など]、クロム酸、過マンガン酸カリウム、アルカリ金属過ヨウ素酸塩[たとえば過ヨウ素酸ナトリウムなど]などを挙げることができる。

【0063】この反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒、たとえば酢酸、ジクロロメタン、アセトン、酢酸エチル、クロロホルム、水、アルコール[たとえばメタノール、エタノールなど]、それらの混合物中などで行われる。反応温度は特に限定されず、反応は、通常、冷却ないし加温下で行われる。

【0064】製造法4

化合物(Ib)またはその塩は、化合物(Ia)またはその塩をアミド化反応に付すことによって製造することができる。アミド化は、スルホニル基をスルファモイル基に転換可能にする慣用の方法にしたがって行われる。アミド化はHuang法[Tet. Lett., 35, 7201-04 (1994)]などによって好ましく実施できる。

【0065】反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえばアルコール[たとえばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなど]、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、N、N-ジメチルホルムアミドまたは他の有機溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。反応温度は特に限定されず、反応は、通常、冷却ないし加温下で行われる。

【0066】製造法5

化合物(Ic)またはその塩は、化合物(IX)またはその塩を酸化剤と反応させることによって製造することができる。この反応は、前記の製造法3と同様にして実施できるので、この反応の反応方式および反応条件[たとえば反応性誘導体、溶媒、反応温度など]は、製造法3の記載を参照すればよい。

【0067】製造法6

化合物(Id)またはその塩は、化合物(Ic)またはその塩をアミド化反応に付すことによって製造することができる。この反応は、前記の製造法4と同様にして実施できるので、この反応の反応方式および反応条件[たとえば反応性誘導体、溶媒、反応温度など]は、製造法4の記載を参照すればよい。

【0068】製造法7

目的化合物(I.f)またはその塩は、化合物(Ie)またはその塩をアミノ保護基の脱離反応に付すことによって製造することができる。この反応は加水分解、還元などの慣用の方法により実施できる。加水分解は、塩基、またはルイス酸などの酸の存在下で実施するのが好ましい。

【0069】好適な塩基としては、無機塩基および有機塩基、たとえばアルカリ金属[たとえばナトリウム、カリウムなど]、アルカリ土類金属[たとえばマグネシウム、カルシウムなど]、それらの水酸化物または炭酸塩または重炭酸塩、トリアルキルアミン[たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミンなど]、ピコリン、1, 5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、

1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカン-7-エンなどを挙げることができる。

【0070】好適な酸としては、有機酸[たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸塩、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など]および無機酸[たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素、臭化水素など]を挙げることができる。

【0071】トリハロ酢酸[たとえばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など]などのルイス酸を用いる脱離は、カチオン捕捉剤[たとえばアニソール、フェノールなど]の存在下で実施するのが好ましい。

【0072】反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒、たとえば水、アルコール[たとえばメタノール、エタノールなど]、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、それらの混合物または他の溶媒中で行われる。液体の塩基または酸も溶媒として使用できる。反応温度は特に限定されず、反応は、通常、冷却ないし加温下で行われる。

【0073】脱離反応に適用できる還元方法としては、化学還元および触媒還元を挙げることができる。

【0074】化学還元に用いられる好適な還元剤としては、金属[たとえば銅、亜鉛、鉄など]または金属化合物[たとえば塩化クロム、酢酸クロムなど]と有機酸または無機酸[たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸など]との組合せを挙げることができる。

【0075】触媒還元を使用される好適な触媒としては、慣用の触媒、たとえば白金触媒[たとえば白金板、白金海绵、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線など]、パラジウム触媒[たとえばパラジウム海绵、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウムなど]、ニッケル触媒[たとえば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど]、コバルト触媒[たとえば還元コバルト、ラネーコバルトなど]、鉄触媒[たとえば還元鉄、ラネー鉄など]、銅触媒[たとえば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など]などを挙げることができる。

【0076】還元は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、メタノール、エタノール、プロパノール、N、N-ジメチルホルムアミドまたはそれらの混合物中で行われる。さらに、化学還元を用いられる前記の酸が液体である場合、それらもまた溶媒として使用できる。また、触媒還元を用いられる好適な溶媒は、前記の溶媒、他の慣用の溶媒、たとえばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなど、またはそれらの混合物であってもよい。この還元の反応温度は特に限定されず、通常、反応は、冷却ないし加温下で行われる。

【0077】製造法8

化合物(Ih)またはその塩は、化合物(Ig)またはその塩をアミノ保護基の脱離反応に付すことによって製造することができる。この反応は、前記の製造法7と同様に実施できるので、この反応の反応方式および反応条件[たとえば反応性誘導体、溶媒、反応温度など]は、製造法7の記載を参照すればよい。

【0078】製造法A

化合物(III)またはその塩は、化合物(VII)またはその塩をハロゲン化反応に付すことによって製造することができる。このハロゲン化は、通常、慣用のハロゲン化剤、たとえばハロゲン(たとえば、フッ素、ヨウ素、塩素、臭素など)、三ハロゲン化燐(たとえば三臭化燐、三塩化燐など)、五ハロゲン化燐(たとえば五塩化燐、五臭化燐など)、オキシ塩化燐(たとえば三塩化ホスホリル、一塩化ホスホリルなど)、ハロゲン化チオニル(たとえば塩化チオニル、臭化チオニルなど)、ハロゲン化オキサリル(たとえば塩化オキサリル、臭化オキサリルなど)、N-ブロモスクシンイミドなどを用いて実施される。

【0079】この反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒、たとえば水、アルコール(たとえばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなど)、ベンゼン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、二塩化エチレン、クロロホルム、ジエチルエーテルまたは他の溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されず、反応は、通常、冷却ないし加温下で行われる。

【0080】目的化合物(I)は、COX-IIの阻害活性を有し、強力な抗炎症、鎮痛、抗血栓、抗癌活性などを有する。したがって、目的化合物[I]および医薬として許容されるその塩は、ヒトまたは動物における炎症症状、種々の疼痛、コラーゲン病、自己免疫疾患、種々の免疫疾患、血栓症、癌および神経変性疾患の治療および/または予防に有用であり、より詳しくは、関節または筋肉の炎症および疼痛[たとえばリウマチ性関節炎、リウマチ性脊椎炎、変形性関節炎、痛風性関節炎、若年性関節炎など]、炎症性皮膚症状[たとえば日*

*焼け、火傷、湿疹、皮膚炎など]、炎症性眼症状[たとえば結膜炎など]、炎症関連肺疾患[たとえば喘息、気管支炎、鳩愛好者病、農夫肺など]、炎症関連胃腸管症状[たとえばアフタ性潰瘍、クローン病、アトピー性胃炎、疣状胃炎、潰瘍性大腸炎、小児脂肪便症、局限性回腸炎、過敏性腸症候群など]、歯肉炎、手術または傷害後の炎症、疼痛および腫脹、炎症関連発熱、疼痛および他の症状、特にリボキシゲナーゼおよびシクロオキシゲナーゼ生成物が要因となる疾患、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎、腱炎、滑液包炎、結節性動脈周囲炎、リウマチ熱、シェーグレン症候群、ベーチェット病、甲状腺炎、I型糖尿病、ネフローゼ症候群、再生不良性貧血、重症筋無力症、ブドウ膜炎、接触性皮膚炎、乾癬、川崎病、サルコイドーシス、ホジキン病、アルツハイマー病などの治療および/または予防に有効である。さらに、目的化合物[I]またはその塩は、心臓血管疾患または脳血管障害、高血糖および高脂血を要因とする疾患の治療および/または予防薬として有用であると予想される。

20 【0081】この発明の目的化合物(I)は、多くの長所、たとえば、COX-IIのさらに選択的な阻害活性、より強い活性、さらに適正な半減期、減少した副作用などを有している。目的化合物(I)の有用性を示すために、化合物(I)の薬理試験データを以下に示す。

【0082】[A] 抗炎症活性

ラットのアジュバント関節炎に対する効果

(i) 試験方法

10匹の雌性SDラットを一群として用いた。0.05 mlの流動パラフィンに懸濁した0.5 mgの結核菌(菌株M37BA)を右後足に皮下注射した。ミコバクテリアアジュバントの注射は、局所的炎症性病巣(初感染巣)を生じ、約10日後、注射した足およびしない足の両方に二次病巣を生じた。両方の足の体重を、注射前と注射の23日後に、媒質処理対照と比較し、阻害パーセントとして測定した。試験化合物を、注射の1日後から連続23日間、一日一回、経口投与した。

【0083】(ii) 試験結果

【表1】

試験化合物 (実施例 No.)	用量 (mg/kg)	二次病巣の阻害(注射しない足) (%)
38	1.0	≥60

【0084】[B] COX-IおよびCOX-IIの試験管内活性

(i) 試験方法

a. 組換えシクロオキシゲナーゼ(COX)の調製
ヒトのシクロオキシゲナーゼCOX-IおよびCOX-IIを、形質移入チャイニーズハムスター卵巣細胞で表した。COX-IおよびCOX-IIを安定して表す半※50

※融合性CHO細胞の単層培養を二回洗浄し、燐酸緩衝生理食塩水(PBS)に掻き入れた。細胞を200 x gで5分間遠心分離し、細胞ペレットを、100 mMトリス塩酸(pH7.4)、2 μMヘマチンと5 mMトリプトファンを含む反応緩衝液内で超音波処理した。破碎細胞を4℃にて1700 x gで5分間遠心分離し、上清を粗製酵素として用いた。

【0085】アラキドン酸からプロスタグランジンE₂ (PGE₂) 合成レベルを求めることによって、阻害剤の不在または存在下におけるシクロオキシゲナーゼの活性を測定した。全容200μlの反応緩衝液内の酵素(COX-Iに対して1μgおよび/またはCOX-IIに対して3μg)を種々の濃度の阻害剤の不在または存在下において、30℃で5分間インキュベートした。次に、アラキドン酸を加えて最終濃度を10μMとして、反応を開始した。30℃で5分間インキュベーション後、50μlの塩酸(1N)を用いて反応を停止させた。PGE₂を酢酸エチルで抽出し、窒素流下で濃縮し、放射線免疫検定キット(アマーシャム)を用いてメーカータの取扱説明書にしたがって分析した。

【0086】b. ヒトの組換えCOX-IおよびCOX*

試験化合物 (実施例 No.)	ヒト COX-II IC ₅₀ (μM)	ヒト COX-I IC ₅₀ (μM)
1	<1	>100
8	<1	>100

【0088】治療のためには、この発明の化合物(I)および医薬として許容されるその塩を、前記化合物の一つを有効成分として、経口、非経口または外用(局所)投与に適した有機または無機の固体または液体の賦形剤などの医薬として許容される担体と共に含有する医薬製剤の形で用いることができる。この医薬製剤は、カプセル剤、錠剤、糖剤、顆粒、吸入剤、坐剤、液剤、点眼剤、点鼻剤、ローション、懸濁剤、乳剤、軟膏、ゲル剤などであってもよい。必要ならば、上記製剤に、補助剤、安定化剤、湿潤剤または乳化剤、緩衝剤および他の常用添加剤などを配合させてもよい。

【0089】目的化合物(I)の治療有効用量は、患者の年齢および症状により変動するが、前記の疾患の治療には、目的化合物(I)の平均1回量を約0.1mg、1mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mgおよび1000mgとすれば有効であろう。一般的には、1日に0.1mg/人ないし約1.000mg/人の量を投与すればよい。

【0090】このようにして得られた目的化合物(I)が塩の形態である場合、慣用の方法(たとえば中和、カラムクロマトグラフィー、再沈殿、脱塩樹脂カラムクロマトグラフィーなど)で遊離形態に変換できる。上記の製造法1ないし8にしたがって得られた化合物は、粉碎、再結晶、カラムクロマトグラフィー、再沈殿などの慣用の方法で分離・精製できる。

【0091】目的化合物(I)の各々は、不斉炭素原子および二重結合に基づく光学異性体および幾何異性体などの立体異性体を1個またはそれ以上有することがあるが、これらのすべての異性体およびそれらの混合物もまたこの発明の範囲に含まれる。

*-II 活性の検定

放射線免疫検定を用いて、COX活性をPGE₂形成として検定し、プロスタグランジン解離を検出した。ヘマチンとトリプトファンを含む0.1Mトリス塩酸緩衝液(pH7.3)にアラキドン酸(10μM)を加えたもの内で、適当なCOX酵素を37℃で5分間インキュベートした。アラキドン酸の添加前に、試験化合物を酵素で5分間プレインキュベートした。20μlの1N塩酸を加えることによって、アラキドン酸と酵素との反応を37℃で5分後に停止させた。PGE₂形成を放射線免疫検定(アマーシャム)により測定した。

【0087】(ii) 試験結果

【表2】

※【0092】目的化合物(I)またはその塩には、溶媒和化合物[たとえば包接化合物(たとえば水和物など)]も含まれる。目的化合物(I)またはその塩には、結晶および非結晶の両方の形態のものも含まれる。この発明の化合物には、プロドラッグ形態のものも含まれると理解される。

【0093】本書で引用した特許、特許出願および公報は、言及によって本書に含まれる。以下の製造例および実施例は、この発明をさらに詳しく説明するために示したものである。

【0094】製造例1

窒素雰囲気下で、メタノール(25ml)中の(メトキシカルボニルヨードメチル)トリフェニルホスホニウムヨード(9.03g)と2-クロロベンズアルデヒド(2.10g)を、炭酸カリウム(2.07g)のメタノール(25ml)中の十分に攪拌した懸濁液に室温で順次加えた。混合物を60℃で5時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物を濾過し、濾液から溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテルで2回洗浄し、合わせた有機層を濾過し、溶媒を留去した。残留油状物をn-ヘキサンに溶解し、冷却して、トリフェニルホスフィンオキシドを晶出した。濾過および溶媒留去後、粗製エステルを、トルエンを溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-(3-クロロフェニル)-2-プロピオン酸メチル(3.71g)を得た。

IR (KBr): 2229, 1716, 1596 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.82 (3H, s), 7.40-7.93 (4H, m)

質量分析 (m/e): 195 (M⁺)

※50 【0095】下記の化合物[製造例2~4]を製造例1

と同様にして得た。

製造例2

3-(3-フルオロフェニル)-2-プロピオン酸メチル

IR (ニト): 3415, 3076, 3005, 2956, 2900, 2224, 1716, 1606 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 3.76 (3H, s), 7.30-7.75 (4H, m)

質量分析 (m/e): 179 (M^+)

製造例3

3-(2-フルオロフェニル)-2-プロピオン酸メチル

IR (ニト): 2989, 2952, 2227, 1716, 1633 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 3.85 (3H, s), 7.09-7.60 (4H, m)

質量分析 (m/e): 179 (M^+)

製造例4

3-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-プロピオン酸メチル

IR (ニト): 3080, 3003, 2954, 2839, 2231, 1718, 1614 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 3.85 (3H, s), 6.80-6.97 (3H, m)

質量分析 (m/e): 197 (M^+)

【0096】製造例5

ジクロロメタン (20 ml) 中の3-(3-クロロフェニル)プロピオン酸メチル (1.94 g) を、水酸化ナトリウム (1.6 g)、N-アミノピリジウムヨージド (3.33 g) と塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (227 mg) の水 (20 ml) 中の混合物に室温で加えた。室温で5時間攪拌後、混合物を、酢酸エチルと水の混合物に注いだ。混合物を1N塩酸で中和し、水層を分離した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、(n-ヘキサン-酢酸エチル)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸メチル (0.51 g) を得た。

IR (KBr): 1708, 1506 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 3.79 (3H, s), 7.21 (1H, dt, $J=1.4$ および 6.9 Hz), 7.45-7.83 (5H, m), 8.15 (1H, dt, $J=8.9$ および 1.1 Hz), 8.90 (1H, dt, $J=6.9$ および 0.9 Hz)

質量分析 (m/e): 287 (M^+)

【0097】下記の化合物[製造例6~13]を製造例5と同様にして得た。

製造例6

2-ヘキシルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸メチル

IR (KBr): 1716, 1525 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 0.86 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.2-1.5 (6H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 2.99 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.83 (3H, s), 7.08 (1H, dt, $J=1.4$ および 6.9 Hz), 7.54 (1H, ddd, $J=8.0$, 6.9 および 1.1 Hz), 8.02 (1H, d, $J=$

8.9 Hz), 8.77 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

質量分析 (m/e): 261 (M^+)

製造例7

2-シクロヘキシルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸メチル

IR (KBr): 1693, 1521 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 1.3-2.0 (10H, m), 3.35-3.50 (1H, m), 3.83 (3H, s), 7.07 (1H, dt, $J=1.4$ および 6.9 Hz), 7.49-7.59 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 8.78 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

質量分析 (m/e): 259 (M^+)

【0098】製造例8

2-(3-ブロモ-6-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸メチル

IR (KBr): 2991, 2941, 2841, 1718, 1633 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 3.68 (3H, s), 3.70 (3H, s), 7.08-7.22 (2H, m), 7.49 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.53-7.65 (2H, m), 8.08 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 8.86 (1H, d, $J=7.0$ Hz)

質量分析 (m/e): 361, 363 (M^+)

製造例9

2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸メチル

IR (KBr): 3427, 3419, 3078, 3030, 2952, 1712, 1633, 1603 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 3.78 (3H, s), 7.16-7.35 (3H, m), 7.63 (1H, td, $J=7.9$ および 1.1 Hz), 7.82 (2H, td, $J=5.6$ および 3.2 Hz), 8.15 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 8.89 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

質量分析 (m/e): 271 (M^+)

【0099】製造例10

2-(3-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸メチル

IR (KBr): 3438, 3080, 3030, 2958, 1718 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 3.79 (3H, s), 7.22 (1H, td, $J=6.9$ および 1.4 Hz), 7.29-7.37 (1H, m), 7.47-7.68 (4H, m), 8.16 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 8.90 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

質量分析 (m/e): 271 (M^+)

製造例11

2-(2-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸メチル

IR (KBr): 3113, 3035, 2952, 1693, 1633 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 3.81 (3H, s), 7.00 (1H, td, $J=6.9$ および 1.4 Hz), 7.18-7.29 (2H, m), 7.40-7.57 (3H, m), 8.22 (1H, dt, $J=8.9$ および 1.2 Hz), 8.55 (1H, dt, $J=6.9$ および 1.0 Hz)

質量分析 (m/e): 271 (M^+)

【0100】製造例12

2-(4-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸メチル

IR (KBr): 3421, 3078, 3030, 2947, 1711, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.78 (3H, s), 7.21 (1H, td, $J=6.9$ および 1.4Hz), 7.54 (2H, dd, $J=6.6$ および 2.0Hz), 7.64 (1H, td, $J=8.9$ および 1.0Hz), 7.79 (2H, dd, $J=6.6$ および 2.0Hz), 8.15 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 8.90 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

質量分析 (m/e): 287 (M^+)

製造例 13

2-(2,4-ジフルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸メチル

IR (KBr): 3112, 3076, 3037, 2983, 2949, 1693, 1624 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.73 (3H, s), 7.19-7.27 (2H, m), 7.40 (1H, td, $J=10.3$ および 2.5Hz), 7.58-7.70 (2H, m), 8.14 (1H, dt, $J=8.9$ および 1.2Hz), 8.92 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

質量分析 (m/e): 289 (M^+)

【0101】製造例 14

2-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸メチル (480mg) を 47% 臭化水素酸 (10ml) に溶解し、溶液を 130°C で 2 時間攪拌した。室温まで冷却後、溶液を酢酸エチルと水の混合物に注いだ。混合物を炭酸カリウムで中和し、水層を分離した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、(n-ヘキサン-酢酸エチル)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン (333.1mg) を得た。

IR (KBr): 1569, 1513 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 6.92 (1H, dt, $J=1.4$ および 6.9Hz), 7.15 (1H, d, $J=0.6$ Hz), 7.24 (1H, ddd, $J=8.8, 6.8$ および 1.0Hz), 7.40-7.55 (3H, m), 7.70 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.96 (1H, dt, $J=7.2$ および 1.6Hz), 8.03 (1H, t, $J=1.8$ Hz), 8.72 (1H, dd, $J=7.0$ および 0.9Hz)

質量分析 (m/e): 229 (M^+)

【0102】下記の化合物【製造例 15~22】を製造例 14 と同様にして得た。

製造例 15

2-ヘキシルピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 1521 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.85 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.2-1.5 (6H, m), 1.6-1.75 (2H, m), 2.72 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 6.37 (1H, s), 6.75 (1H, dt, $J=1.4$ および 6.9Hz), 7.12 (1H, ddd, $J=8.8, 6.9$ および 1.1Hz), 7.55 (1H, dt, $J=8.8$ および 1.1Hz), 8.54 (1H, dd, $J=6.9$ および 0.98Hz)

質量分析 (m/e): 203 (M^+)

製造例 16

2-シクロヘキシルピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 1519 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.20-2.01 (10H, m), 2.65-2.85 (1

H, m), 6.37 (1H, s), 6.76 (1H, dt, $J=1.4$ および 6.8Hz), 7.08-7.17 (1H, m), 7.55 (1H, dt, $J=8.9$ および 1.2Hz), 8.54 (1H, dd, $J=6.9$ および 0.9Hz)

質量分析 (m/e): 202 (M^+)

【0103】製造例 17

2-(3-ヒドロキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3062, 2867, 1633 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 6.77-6.81 (1H, m), 6.88 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 6.97 (1H, s), 7.17-7.29 (2H, m), 7.19 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 8.68 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 9.53 (1H, s)

質量分析 (m/e): 211 (M^+)

製造例 18

2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3074, 3033, 1633, 1603 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 6.89 (1H, td, $J=6.9$ および 0.7Hz), 7.05 (1H, s), 7.19-7.35 (3H, m), 7.68 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 8.03 (2H, td, $J=5.6$ および 2.3Hz), 8.69 (1H, d, $J=6.9$ および 1.0Hz)

質量分析 (m/e): 213 (M^+)

【0104】製造例 19

2-(3-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3074, 3037, 1624 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 6.92 (1H, td, $J=6.8$ および 1.4Hz), 7.14 (1H, s), 7.18-7.28 (2H, m), 7.52 (1H, q, $J=8.0$ Hz), 7.68-7.87 (3H, m), 8.72 (1H, d, $J=7.0$ Hz)

質量分析 (m/e): 213 (M^+)

製造例 20

2-(2-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3155, 3107, 3037, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 6.94 (1H, td, $J=6.9$ および 1.4Hz), 7.01 (1H, t, $J=2.4$ Hz), 7.22-7.46 (4H, m), 7.75 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 8.13 (1H, td, $J=7.8$ および 2.0Hz), 8.75 (1H, dd, $J=6.9$ および 1.0Hz)

質量分析 (m/e): 213 (M^+)

40 【0105】製造例 21

2-(4-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3074, 3035, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 6.91 (1H, td, $J=7.0$ および 1.4Hz), 7.09 (1H, d, $J=0.7$ Hz), 7.20-7.28 (1H, m), 7.53 (2H, dt, $J=9.0$ および 2.4Hz), 7.69 (1H, dt, $J=7.7$ および 1.1Hz), 8.01 (2H, dt, $J=9.0$ および 2.4Hz), 8.70 (1H, dd, $J=7.0$ および 1.0Hz)

質量分析 (m/e): 229 (M^+)

製造例 22

2-(2,4-ジフルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3080, 3035, 1628, 1610, 1601 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 6.91-6.99 (2H, m), 7.19-7.30 (2H, m), 7.36-7.48 (1H, m), 7.75 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.15 (1H, td, $J=8.8$ および 6.8Hz), 8.74 (1H, dd, $J=7.0$ および 1.0Hz)

質量分析 (m/e): 231 (M^+)

【0106】製造例23

窒素雰囲気下で、N-プロモスクシンイミド (320 mg) を、2-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン (310 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 中の溶液に室温で加えた。1時間半攪拌後、混合物を酢酸エチルと水の混合物に注いだ。混合物を10%炭酸カリウム水溶液で中和し、水層を分離した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、トルエンを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-ブロモ-2-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン (411 mg) を得た。

IR (KBr): 1567, 1519 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.07 (1H, dt, $J=1.4$ および 6.8Hz), 7.42 (1H, ddd, $J=8.9$, 6.7 および 0.9Hz), 7.50-7.68 (3H, m), 7.96-8.0 (2H, m), 8.80 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$)

質量分析 (m/e): 307, 309 (M^+)

【0107】下記の化合物[製造例24~30]を製造例23と同様にして得た。

製造例24

3-ブロモ-2-フェニル-4-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 1558, 1504 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.15 (1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 7.52-7.62 (3H, m), 7.86-7.95 (3H, m), 9.10 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$)

質量分析 (m/e): 341, 343 (M^+)

製造例25

3-ブロモ-2-フェニル-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 1598, 1338 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.10-7.65 (4H, m), 7.82 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 8.00 (2H, dd, $J=8.0$ および 2.0Hz), 9.48 (1H, s)

質量分析 (m/e): 341, 343 (M^+)

【0108】製造例26

3-ブロモ-2-ヘキシルピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 1633, 1523 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.85 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.2-1.4 (6H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 2.73 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 6.90 (1H, dt, $J=1.4$ および 6.9Hz), 7.30 (1H, ddd, $J=8.$

9.6.7および 1.0Hz), 7.48 (1H, dt, $J=8.8$ および 1.3Hz), 8.65 (1H, dt, $J=6.9$ および 1.0Hz)

質量分析 (m/e): 281, 283 (M^+)

製造例27

3-ブロモ-2-シクロヘキシルピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 1631, 1519 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.20-1.95 (10H, m), 2.75-2.90 (1H, m), 6.90 (1H, dt, $J=1.4$ および 6.8Hz), 7.24-7.35 (1H, m), 7.48 (1H, dt, $J=8.8$ および 1.2Hz), 8.65 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$)

質量分析 (m/e): 279, 281 (M^+)

【0109】製造例28

2-(3-ヒドロキシフェニル)-3-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3259, 3190, 3116, 3084, 1622, 1604 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 6.86 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.02 (1H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 7.32 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.34-7.43 (3H, m), 7.61 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.77 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 9.64 (1H, br)

質量分析 (m/e): 289, 291 (M^+)

製造例29

2-(2-メトキシフェニル)-3-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3076, 2941, 2832, 1604 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.78 (3H, s), 6.96-7.16 (2H, m), 7.17 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.34-7.65 (4H, m), 8.74 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$)

質量分析 (m/e): 303, 305 (M^+)

【0110】製造例30

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3074, 3032, 1626, 1606 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.08 (1H, td, $J=6.8\text{Hz}$), 7.25-7.33 (1H, m), 7.40-7.54 (2H, m), 7.63-7.76 (2H, m), 8.81 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$)

質量分析 (m/e): 309, 311 (M^+)

【0111】製造例31

4-(メチルチオ)ベンゼンホウ酸 (255 mg)、2M炭酸ナトリウム水溶液 (1.9 ml) とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (73 mg) を、3-ブロモ-2-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン (380 mg) のジオキサン (15 ml) 中の溶液に順次加えた。混合物を3時間還流し、室温まで冷却した。次に混合物を酢酸エチルと水の混合物に注ぎ、水層を分離した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、トルエンを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(3-クロ

ロフェニル)-3-(4-メチルチオフェニル)ピラゾ

ロ[1, 5-a]ピリジン(311mg)を得た。

IR (KBr): 1529, 1496 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.51 (3H, s), 7.00 (1H, dt, J=1.3および6.9 Hz), 7.25-7.60 (10H, m), 8.76 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 351 (M^+)

【0112】下記の化合物[製造例32~41]を製造例31と同様にして得た。

製造例32

3-(4-メチルチオフェニル)-2-フェニル-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 1644, 1338 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.51 (3H, s), 7.25-7.65 (10H, m), 7.73 (1H, d, J=9.4Hz), 9.42 (1H, s)

質量分析 (m/e): 385 (M^+)

製造例33

2-ヘキシル-3-(4-メチルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 1631, 1536, 1471 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.81 (3H, t, J=6.8Hz), 1.2-1.3 (6H, m), 1.55-1.7 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.82 (2H, t, J=7.3Hz), 6.85 (1H, dt, J=1.4および6.8 Hz), 7.19 (1H, ddd, J=8.9, 6.7および1.0Hz), 7.38 (4H, s), 7.53 (1H, d, J=8.9Hz), 8.63 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 325 (M^+)

【0113】製造例34

2-シクロヘキシル-3-(4-メチルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 1629, 1533 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.20-2.0 (10H, m), 2.52 (3H, s), 2.80-2.90 (1H, m), 6.84 (1H, dt, J=1.3および6.8 Hz), 7.10-7.25 (1H, m), 7.33 (2H, d, J=8.6Hz), 7.49 (1H, d, J=8.9Hz), 7.60 (2H, d, J=8.5Hz), 8.63 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 323 (M^+)

製造例35

2-(3-メトキシフェニル)-3-(4-メチルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3068, 3028, 2991, 2960, 2927, 2831 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.51 (3H, s), 3.69 (3H, s), 6.90-7.00 (2H, m), 7.08-7.11 (2H, m), 7.23-7.35 (6H, m), 7.57-7.63 (1H, m), 8.76 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 347 (M^+)

【0114】製造例36

2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3074, 3035, 2981, 2918, 2887, 1633 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.49 (3H, s), 6.98 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.19-7.30 (7H, m), 7.53-7.60 (3H, m), 8.75 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 335 (M^+)

製造例37

2-(2-フルオロフェニル)-3-(4-メチルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3070, 3030, 2983, 2920, 1628 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.47 (3H, s), 7.01 (1H, t, J=6.0 Hz), 7.16-7.37 (7H, m), 7.44-7.57 (2H, m), 7.72 (1H, d, J=9.0Hz), 8.78 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 335 (M^+)

【0115】製造例38

2-フェニル-3-(4-メチルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-カルボン酸

IR (KBr): 3547, 3527, 3464, 3437, 3429, 3411, 1685, 1633 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.53 (3H, s), 7.29-7.42 (6H, m), 7.53-7.58 (3H, m), 7.97 (1H, dd, J=7.9および1.5 Hz), 8.08 (1H, d, J=3.6Hz), 8.85 (1H, dd, J=7.2および4.2Hz), 13.48-13.59 (1H, br)

質量分析 (m/e): 361 (M^+)

製造例39

2-フェニル-3-(4-メチルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-カルボン酸エチル

IR (KBr): 3442, 3074, 2974, 2929, 1722, 1618 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.85 (3H, t, J=7.1Hz), 2.50 (3H, s), 3.63 (2H, q, J=7.1Hz), 7.01 (1H, d, J=7.0Hz), 7.09 (2H, d, J=8.4Hz), 7.28 (2H, d, J=8.4Hz), 7.32-7.41 (5H, m), 7.59 (1H, d, J=6.2Hz), 8.95 (1H, d, J=6.2Hz)

質量分析 (m/e): 389 (M^+)

【0116】製造例40

2-(4-シアノフェニル)-3-(4-メチルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3743, 3101, 3072, 3039, 2978, 2912, 2220, 1631, 1620, 1604 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.52 (3H, s), 7.03 (1H, t, J=6.4 Hz), 7.26-7.35 (5H, m), 7.59 (1H, d, J=8.9Hz), 7.72 (2H, d, J=8.5Hz), 7.87 (2H, d, J=8.5Hz), 8.79 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 342 (M^+)

製造例41

2-(4-ニトロフェニル)-3-(4-メチルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3464, 3435, 3404, 3074, 3037, 1633 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.52 (3H, s), 7.05 (1H, t, J=8.9 Hz), 7.29-7.37 (5H, m), 7.61 (1H, d, J=8.9Hz), 7.81 (2H, d, J=9.0Hz), 8.27 (2H, d, J=8.9Hz), 8.82 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 362 (M^+)

【0117】製造例42

50 窒素雰囲気下で、エチニルベンゼン(3.06g)、ジ

クロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I I) (175mg)、ヨウ化銅(I) (47mg)とトリエチルアミン(6.9ml)を、4-ブロモチオアニソール(5.07g)のテトラヒドロフラン(40ml)中の溶液に室温で順次加えた。混合物を一夜還流し、次に室温まで冷却した。真空中で溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルと水の混合物で希釈した。混合物を濃塩酸でpH1.5に調整し、水層を分離した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、(n-ヘキサン-酢酸エチル)を溶離溶媒として用いるシリカゲルショートカラムクロマトグラフィーで精製して、粗製硫化物を得た。粗製硫化物を、50%メタノール水溶液(300ml)とテトラヒドロフラン(30ml)の混合物に懸濁し、OXONE (30.7g)を加えた。混合物を4時間還流し、室温まで冷却し、酢酸エチルと水の混合物に注いだ。水層を分離し、有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、(トルエン-酢酸エチル)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1-フェニルエチニル-4-メチルスルホニルベンゼン(4.1g)を得た。

IR (KBr): 2213, 1587, 1311, 1153 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.26 (3H, s), 7.45-7.64 (2H, m), 7.82 (2H, dd, J=6.7および1.9Hz), 7.97 (2H, dd, J=6.7および2.0Hz)

質量分析 (m/e): 257 (M^+)

【0118】下記の化合物[製造例43~45]を製造例42と同様にして得た。

製造例43

2-フェニルエチニル-3-トリフルオロメチルピリジン

IR (KBr): 2217, 1571 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.30-7.45 (4H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 8.00 (2H, d, J=7.9Hz), 8.77 (1H, s)

質量分析 (m/e): 248 (M^+)

製造例44

2-フェニルエチニル-5-トリフルオロメチルピリジン

IR (KBr): 1596, 1538 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.48-7.52 (4H, m), 7.65-7.70 (2H, m), 7.89 (1H, d, J=8.2Hz), 8.29 (1H, dd, J=8.3および2.3Hz), 9.01 (1H, s)

質量分析 (m/e): 248 (M^+)

製造例45

6-フェニルエチニルニコチン酸メチル

IR (KBr): 2217, 1722, 1587 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.97 (3H, s), 7.35-7.43 (3H, m), 7.50-7.65 (3H, m), 8.29 (1H, dd, J=8.1および2.1Hz), 9.21 (1H, s)

質量分析 (m/e): 238 (M^+)

【0119】製造例46

窒素雰囲気下で、O-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシアミン(520mg)を、2-フェニルエチニル-3-トリフルオロメチルピリジン(494mg)のジオキサン(10ml)中の溶液に室温で加えた。混合物を90℃で一夜攪拌し、室温まで冷却した。真空中で溶媒を除去し、10mlのN,N-ジメチルホルムアミドと交換した。混合物に炭酸カリウム(552mg)を加え、室温で3時間攪拌した。混合物全体を酢酸エチルと水の混合物に注ぎ、濃塩酸で中和した。水層を分離後、有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、(n-ヘキサン-酢酸エチル)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-フェニル-4-トリフルオロメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(361.1mg)を得た。

IR (KBr): 1596, 1562, 1521 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.05 (1H, t, J=6.5Hz), 7.24-7.55 (4H, m), 7.74 (1H, d, J=7.1Hz), 8.09 (2H, dd, J=8.1および1.7Hz), 9.02 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 263 (M^+)

【0120】下記の化合物[製造例47~56]を製造例46と同様にして得た。

製造例47

2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3051, 3003, 2963, 2941, 2218, 1603 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.84 (3H, s), 6.89 (2H, dd, J=6.8および2.1Hz), 7.22-7.29 (1H, m), 7.50-7.58 (3H, m), 7.71 (1H, td, J=7.7および1.8Hz), 8.38 (1H, d, J=3.8Hz), 8.61 (1H, d, J=4.2Hz)

質量分析 (m/e): 210 (M^+)

製造例48

2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3464, 3429, 3404, 3101, 3084, 3043, 2933, 1633 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.27 (3H, s), 6.96 (1H, td, J=6.9および1.4Hz), 7.24 (1H, s), 7.27-7.31 (1H, m), 7.75 (1H, d, J=8.9Hz), 8.02 (2H, d, J=8.5Hz), 8.26 (2H, d, J=8.5Hz), 8.75 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 273 (M^+)

【0121】製造例49

2-フェニル-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3122, 3049, 2974, 2949, 2914, 2856, 1643 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.35 (3H, s), 6.73 (1H, dd, J=7.1および1.9Hz), 6.91 (1H, s), 7.33-7.51 (4H, m), 7.97 (2H, dd, J=8.2および1.2Hz), 8.58 (1H, d, J=7.1H)

z)

質量分析 (m/e): 209 (M⁺)

製造例50

2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-カルボン酸エチル

IR (KBr): 3427, 3415, 3120, 3051, 2976, 2927, 2895, 1714 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ): 1.36 (3H, t, J=7.1Hz), 4.36 (2H, q, J=7.1Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.3および1.8Hz), 7.36 (1H, d, J=0.5Hz), 7.42-7.55 (3H, m), 8.01 (2H, dd, J=8.1および1.3Hz), 8.36 (1H, dd, J=1.8および0.8Hz), 8.80 (1H, d, J=7.3Hz)質量分析 (m/e): 267 (M⁺)

【0122】製造例51

2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-カルボン酸エチル

IR (KBr): 3091, 3070, 3033, 2976, 2914, 1712, 1620 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ): 1.41 (3H, t, J=7.1Hz), 4.43 (2H, q, J=7.1Hz), 7.04 (1H, t, J=7.1Hz), 7.39-7.56 (4H, m), 7.97-8.07 (3H, m), 9.01 (1H, d, J=6.9Hz)質量分析 (m/e): 267 (M⁺)

製造例52

2-フェニル-6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3778, 3111, 3068, 3032, 2981, 2943, 2914, 2864 cm⁻¹ NMR (DMSO-d₆, δ): 2.30 (3H, d, J=0.7Hz), 6.99 (1H, d, J=0.6Hz), 7.09 (1H, dd, J=9.0および1.4Hz), 7.33-7.51 (3H, m), 7.59 (1H, d, J=9.0Hz), 7.94-7.99 (2H, m), 8.54 (1H, s)質量分析 (m/e): 209 (M⁺)

【0123】製造例53

2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-カルボン酸エチル

IR (ニト): 3066, 2983, 2935, 1736, 1630 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ): 1.41 (3H, t, J=7.1Hz), 4.47 (2H, q, J=7.1Hz), 7.24 (1H, s), 7.25-7.54 (5H, m), 7.91-8.08 (3H, m)質量分析 (m/e): 267 (M⁺)

製造例54

2-(4-シアノフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3076, 3035, 2218, 1628, 1601 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ): 6.96 (1H, td, J=6.9および1.4Hz), 7.24 (1H, s), 7.27-7.31 (1H, m), 7.74 (1H, m), 7.94 (2H, d, J=8.6Hz), 8.19 (2H, d, J=8.6Hz), 8.74 (1H, d, J=6.0Hz)質量分析 (m/e): 220 (M⁺)

【0124】製造例55

2-フェニル-7-ヒドロキシメチルピラゾロ[1, 5-a]

-a]ピリジン

IR (KBr): 3402, 3327, 3253, 3157, 3151, 3116, 2929, 2864, 1604 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ): 5.00 (2H, s), 5.71 (1H, br), 6.99 (1H, d, J=6.9Hz), 7.11 (1H, s), 7.25-7.51 (4H, m), 7.63 (1H, d, J=8.3Hz), 8.02 (2H, dd, J=6.8および1.6Hz)質量分析 (m/e): 225 (M⁺)

製造例56

2-(4-ニトロフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3465, 3431, 3404, 3205, 3087, 3043, 2935, 1631 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ): 6.98 (1H, td, J=5.9および1.4Hz), 7.28 (2H, td, J=7.7および1.0Hz), 7.74-7.79 (1H, m), 8.24-8.37 (4H, m), 8.76 (1H, dd, J=7.0および1.0Hz)質量分析 (m/e): 240 (M⁺)

【0125】製造例57

20 6-フェニルエチルニコチン酸メチル (4.7g) を、ジクロロメタン (50ml) に溶解し、ヒドロキシルアミン-O-2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホン酸 (12.1g) を加えた。混合物を室温で5時間攪拌後、水酸化ナトリウム (3.0g) の水 (50ml) 中の溶液と塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (508mg) を上記溶液に加えた。混合物全体をさらに2時間攪拌し、酢酸エチルと水の混合物に注いだ。混合物を1N塩酸で中和し、水層を分離した。有機層を希塩酸と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒除去後、残留物を、(ジクロロメタン-アセトン) を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル (2.0g) を得た。

IR (KBr): 1733, 1617, 1569 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ): 3.96 (3H, s), 6.86 (1H, s), 7.39-7.69 (6H, m), 7.98 (2H, dd, J=9.3および1.4Hz), 9.20 (1H, s)質量分析 (m/e): 253 (M⁺)

40 【0126】下記の化合物[製造例58および59]を製造例57と同様にして得た。

製造例58

2-フェニル-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 1594 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ): 7.27 (1H, s), 7.35-7.55 (4H, m), 7.90 (1H, d, J=9.3Hz), 8.03 (2H, dd, J=8.2および1.7Hz), 9.35 (1H, s)質量分析 (m/e): 263 (M⁺)

製造例59

50 2-フェニル-4-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリ

ジン

IR (KBr): 3066, 3028, 2974, 2941, 2908, 2846, 1628 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.48 (3H, s), 6.81 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 6.99-7.03 (1H, m), 7.10 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 7.34-7.52 (3H, m), 8.01 (2H, dt, $J=6.5$ および 1.4 Hz), 8.55 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

質量分析 (m/e): 209 (M^+)

【0127】製造例60

2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル (2.52 g) のジクロロメタン (50 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (5.52 g) とヨウ素 (2.53 g) を室温で順次加えた。混合物を4時間攪拌し、水で希釈した。水層を分離し、有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、ジクロロメタンを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-ヨード-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル (2.0 g) を得た。

IR (KBr): 1718, 1627 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.91 (3H, s), 7.50-7.65 (3H, m), 7.64 (1H, dd, $J=9.3$ および 0.9 Hz), 7.75 (1H, dd, $J=9.3$ および 0.9 Hz), 7.9-8.1 (2H, m), 9.27 (1H, s)

質量分析 (m/e): 379 (M^+)

【0128】下記の化合物[製造例61~77]を製造例60と同様にして得た。

製造例61

2-(4-メトキシフェニル)-3-ヨードピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3430, 3401, 3070, 3026, 2960, 2935, 2835, 1612 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.32 (3H, s), 6.98 (1H, td, $J=6.8$ および 1.4 Hz), 7.09 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.90 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.74 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

質量分析 (m/e): 351 (M^+)

製造例62

2-(4-フルオロフェニル)-3-ヨードピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3782, 3066, 3028, 1616 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.02 (1H, td, $J=6.9$ および 1.4 Hz), 7.34-7.43 (3H, m), 7.57 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.95-8.02 (2H, m), 8.77 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

質量分析 (m/e): 339 (M^+)

【0129】製造例63

2-(3-フルオロフェニル)-3-ヨードピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3068, 3030, 1622 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.04 (1H, td, $J=6.8$ および 1.4 Hz), 50

7.34-7.44 (2H, m), 7.56-7.63 (2H, m), 7.70-7.77 (1H, m), 7.83 (1H, dt, $J=7.8$ および 1.2 Hz), 8.79 (1H, dt, $J=6.9$ および 0.9 Hz)

質量分析 (m/e): 339 (M^+)

製造例64

2-(2-フルオロフェニル)-3-ヨードピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3064, 3024, 1624 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.04 (1H, td, $J=6.9$ および 1.4 Hz), 7.32-7.44 (3H, m), 7.53-7.62 (3H, m), 8.79 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

質量分析 (m/e): 339 (M^+)

【0130】製造例65

2-(4-メチルスルホニルフェニル)-3-ヨードピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3467, 3433, 3402, 3095, 3066, 3024, 2927, 1628 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.30 (3H, s), 7.07 (1H, td, $J=6.8$ および 1.4 Hz), 7.42 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 8.10 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.23 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.82 (1H, d, $J=7.1$ Hz)

質量分析 (m/e): 399 (M^+)

製造例66

2-フェニル-3-ヨード-5-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3467, 3433, 3404, 3059, 2912, 1639 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.42 (3H, s), 6.85 (1H, dd, $J=7.1$ および 1.8 Hz), 7.33 (1H, t, $J=0.9$ Hz), 7.45-7.57 (3H, m), 7.91-7.95 (2H, m), 8.65 (1H, d, $J=7.1$ Hz)

質量分析 (m/e): 335 (M^+)

【0131】製造例67

2-フェニル-3-ヨードピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-カルボン酸エチル

IR (KBr): 3427, 3415, 3047, 2974, 1714 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.38 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 4.40 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J=8.1$ および 1.9 Hz), 7.50-7.57 (3H, m), 7.94-7.99 (2H, m), 8.09 (1H, d, $J=9.9$ Hz), 8.89 (1H, dd, $J=7.3$ および 0.9 Hz)

質量分析 (m/e): 393 (M^+)

40 製造例68

2-フェニル-3-ヨード-5-ヒドロキシメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3296, 3130, 3055, 1637 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.62 (2H, d, $J=5.7$ Hz), 5.56 (1H, t, $J=5.7$ Hz), 6.91 (1H, dd, $J=7.1$ および 1.8 Hz), 7.43-7.58 (4H, m), 7.91-7.97 (2H, m), 8.70 (1H, dd, $J=7.1$ および 0.6 Hz)

質量分析 (m/e): 351 (M^+)

【0132】製造例69

2-フェニル-3-ヨード-4-メチルピラゾロ[1,

5-a]ピリジン

IR (KBr): 3116, 3057, 2966, 2916, 1628, 1620 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.86 (3H, s), 6.87 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 7.43-7.57 (3H, m), 7.75-7.80 (2H, m), 8.65 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

質量分析 (m/e): 335 (M^+)

製造例70

2-フェニル-3-ヨードピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-カルボン酸エチル

IR (KBr): 3105, 3059, 2979, 2952, 2897, 1718, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.39 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 4.44 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.06 (1H, td, $J=7.0$ Hz), 7.51-7.57 (4H, m), 7.81-7.86 (2H, m), 8.96 (1H, dd, $J=6.9$ および 1.0 Hz)

質量分析 (m/e): 393 (M^+)

【0133】製造例71

2-フェニル-3-ヨード-6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3778, 3059, 3028, 2970, 2924, 1666, 1628 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.34 (3H, s), 7.25 (1H, dd, $J=9.1$ および 1.3 Hz), 7.45-7.57 (4H, m), 7.93 (2H, dd, $J=8.0$ および 1.4 Hz), 8.62 (1H, s)

質量分析 (m/e): 335 (M^+)

製造例72

2-フェニル-3-ヨード-7-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (=T): 3062, 3032, 2947, 1633 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.31 (3H, s), 6.70 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=8.9$ および 6.8 Hz), 7.42-7.54 (4H, m), 8.01 (2H, dt, $J=6.2$ および 1.5 Hz)

質量分析 (m/e): 335 (M^+)

【0134】製造例73

2-フェニル-3-ヨードピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-カルボン酸エチル

IR (KBr): 3091, 2978, 2900, 1734, 1618 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.38 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 4.45 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J=8.7$ および 7.1 Hz), 7.51-7.60 (4H, m), 7.82 (1H, dd, $J=8.7$ および 1.5 Hz), 7.95 (2H, dd, $J=8.0$ および 1.5 Hz)

質量分析 (m/e): 393 (M^+)

製造例74

2-(4-シアノフェニル)-3-ヨードピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3101, 3086, 3035, 2220, 1631, 1606 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.07 (1H, t, $J=6.8$ および 1.4 Hz), 7.42 (1H, td, $J=8.9$ および 1.0 Hz), 7.61 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.02 (2H, dd, $J=6.7$ および 1.9 Hz), 8.17 (2H, dd, $J=6.7$ および 1.9 Hz), 8.81 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

質量分析 (m/e): 346 (M^+)

【0135】製造例75

2-フェニル-3-ヨード-7-ヒドロキシメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3423, 3402, 3062, 2914, 1722, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.98 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 5.77 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=6.5$ Hz), 7.12 および 7.59 (5H, m), 7.95 (2H, dd, $J=8.0$ および 1.4 Hz)

質量分析 (m/e): 351 (M^+)

製造例76

2-(4-ニトロフェニル)-3-ヨードピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3093, 3064, 3026, 2962, 2940, 1628 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.09 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 7.63-7.47 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 8.24-8.43 (4H, m), 8.83 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

質量分析 (m/e): 366 (M^+)

【0136】製造例77

2-(4-クロロフェニル)-3-ヨードピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3060, 3022, 2974, 1628 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.03 (1H, td, $J=6.8$ および 1.4 Hz), 7.35-7.43 (1H, m), 7.55-7.65 (3H, m), 7.97 (2H, dt, $J=6.8$ および 2.4 Hz), 8.78 (1H, d, $J=7.0$ Hz)

質量分析 (m/e): 355 (M^+)

【0137】製造例78

窒素雰囲気下で、トリメチルエチルシリラン (7.6 ml)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (1.57 g)、ヨウ化銅(I) (4.27 mg) とトリエチルアミン (12.5 ml) を、4-ブロモ-2-メチルスルホニルベンゼン (10.57 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 中の溶液に室温で順次加えた。混合物を2時間還流し、次に室温まで冷却した。真空中で溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルと水の混合物で希釈した。混合物を濃塩酸で pH 1.5 に調整し、水層を分離した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、(n-ヘキサン-酢酸エチル) を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-トリメチルシリルエチル-1-メチルスルホニルベンゼン (11.38 g) を得た。

IR (KBr): 2157, 1311, 1145 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.25 (9H, s), 3.24 (3H, s), 7.71 (2H, dd, $J=6.7$ および 1.9 Hz), 7.91 (2H, dd, $J=6.6$ および 1.8 Hz)

質量分析 (m/e): 253 (M^+)

【0138】下記の化合物を製造例78と同様にして得た。

製造例79

2, 5-ジメチル-1-(4-トリメチルシリルエチニ

ルフェニルスルホニル) - 1H-ピロール

IR (KBr): 2159, 1363, 1176 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.06 (9H, s), 2.12 (6H, s), 5.79 (2H, s), 7.51 (4H, s)

質量分析 (m/e): 332 (M^+)

【0139】製造例80

4-トリメチルシリルエチニル-1-メチルスルホニルベンゼン (11.3 g) の80%エタノール水溶液 (200 ml) 中の溶液に、水酸化カリウム粉末を室温で加えた。混合物を90°Cで30分間攪拌し、室温まで冷却した。真空中で溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルと水の混合物で希釈した。混合物を濃塩酸でpH5に調整し、水層を分離した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、(n-ヘキサン-酢酸エチル) を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-エチニル-1-メチルスルホニルベンゼン (6.1 g) を得た。

IR (KBr): 2157, 1309, 1153 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.25 (3H, s), 4.54 (1H, s), 7.74 (2H, d, J=8.5Hz), 7.93 (2H, d, J=8.5Hz)

質量分析 (m/e): 181 (M^+)

【0140】下記の化合物を製造例80と同様にして得た。

製造例81

2,5-ジメチル-1-(4-エチニルフェニルスルホニル)-1H-ピロール

IR (KBr): 1351, 1178 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.31 (6H, s), 4.59 (1H, s), 5.97 (2H, s), 7.72 (4H, s)

質量分析 (m/e): 260 (M^+)

【0141】製造例82

窒素雰囲気下で、4-エチニル-1-メチルスルホニルベンゼン (1.8 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 中の溶液に、3-ブロモピリジン (1.89 g)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (210 mg)、ヨウ化銅(I) (57 mg) とトリエチルアミン (2.8 ml) を室温で順次加えた。混合物を4時間還流し、室温まで冷却し、酢酸エチルと水の混合物に注いだ。混合物を1N塩酸で中和し、水層を分離した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、(n-ヘキサン-酢酸エチル) を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-(4-メチルスルホニルフェニルエチニル)ピリジン (663 mg) を得た。

IR (KBr): 2213, 1305, 1149 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.28 (3H, s), 7.51 (1H, dd, J=7.9および4.8 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.5Hz), 8.64 (1H, d, J=4.8および1.6Hz), 8.81 (1H, d, J=1.4Hz)

質量分析 (m/e): 258 (M^+)

【0142】下記の化合物[製造例83~93]を製造例82と同様にして得た。

製造例83

4-(4-メチルスルホニルフェニルエチニル)ピリジン

IR (KBr): 1590, 1305, 1141 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.28 (3H, s), 7.58 (2H, dd, J=4.4および1.6 Hz), 7.88 (2H, dd, J=6.7および1.9Hz), 8.02 (2H, dd, J=6.7および2.0Hz), 8.67 (2H, dd, J=4.5および1.5Hz)

質量分析 (m/e): 258 (M^+)

製造例84

3-メチル-6-(4-メチルスルホニルフェニルエチニル)ピリジン

IR (KBr): 1309, 1147 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.35 (3H, s), 3.27 (3H, s), 7.61 (1H, d, J=8.0Hz), 7.72 (1H, dd, J=7.9および1.6Hz), 7.86 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.99 (2H, d, J=8.5Hz), 8.49 (1H, d, J=1.4Hz)

質量分析 (m/e): 272 (M^+)

【0143】製造例85

2-(4-メトキシフェニルエチニル)ピリジン

IR (KBr): 3082, 3001, 2951, 2906, 2835, 1616 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ): 3.81 (3H, s), 6.85 (1H, td, J=6.9および1.4Hz), 6.96 (1H, s), 7.03 (2H, d, J=8.8Hz), 7.20 (1H, td, J=7.2および1.0Hz), 7.64 (1H, d, J=8.9Hz), 7.92 (2H, dd, J=6.8および2.1Hz), 8.67 (1H, d, J=6.9および0.9Hz)

30 質量分析 (m/e): 225 (M^+)

製造例86

2-(4-メチルスルホニルフェニルエチニル)ピリジン

IR (KBr): 3467, 3433, 3404, 3190, 2993, 2956, 2912, 2225 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.28 (3H, s), 7.44-7.51 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=7.8Hz), 7.86-7.94 (3H, m), 8.01 (2H, d, J=8.6Hz), 8.65 (1H, d, J=4.1Hz)

質量分析 (m/e): 258 (M^+)

40 【0144】製造例87

2-フェニルエチニルピリジン-4-カルボン酸エチル

IR (KBr): 3059, 2991, 2947, 2935, 2902, 2212, 1726, 1720 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ): 1.43 (3H, t, J=7.1Hz), 4.43 (2H, q, J=7.1Hz), 7.35-7.41 (3H, m), 7.58-7.67 (2H, m), 7.79 (1H, dd, J=5.1および1.6Hz), 8.07 (1H, dd, J=1.6および0.9Hz), 8.76 (1H, dd, J=5.1および0.9Hz)

質量分析 (m/e): 252 (M^+)

製造例88

50 2-フェニルエチニルピリジン-3-カルボン酸エチル

IR (ニト): 3448, 3440, 3427, 3411, 3051, 2983, 222
2,1730, 1718 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.42 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.46 (2H,
q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.27-7.42 (4H, m), 7.61-7.70 (2H, m),
8.27 (1H, dd, $J=8.0$ および 1.8Hz), 8.75 (1H, dd, $J=5.$
3および 0.7Hz)

質量分析 (m/e): 252 (M^+)

【0145】製造例89

6-フェニルエチニルピリジン-2-カルボン酸エチル

IR (ニト): 3456, 3438, 3068, 2979, 2929, 2860, 221 10
6,1724, 1670 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.46 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.50 (2H,
q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.34-7.41 (2H, m), 7.59-7.64 (2H, m),
7.69 (1H, dd, $J=7.8$ および 1.2Hz), 7.84 (1H, t, $J=7.$
8Hz), 8.02 (1H, s), 8.05-8.09 (1H, m)

質量分析 (m/e): 252 (M^+)

製造例90

2-(4-シアノフェニルエチニル)ピリジン

IR (KBr): 3062, 3997, 2224, 1606 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 7.44-7.50 (1H, m), 7.72 (1H, d, J 20
= 7.8Hz), 7.79-7.97 (5H, m), 8.65 (1H, d, $J=4.1\text{Hz}$)

質量分析 (m/e): 205 (M^+)

【0146】製造例91

2-(4-ニトロフェニルエチニル)ピリジン

IR (KBr): 3095, 3070, 2991, 2833, 2436, 2214 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 7.48 (1H, ddd, $J=7.6, 4.8$ およ
び, 1.3Hz), 7.74 (1H, dt, $J=7.8$ および 1.1Hz), 7.87-
7.96 (3H, m), 8.30 (2H, dd, $J=6.9$ および 2.1Hz), 8.66
(1H, ddd, $J=4.8, 1.7$ および 0.9Hz)

質量分析 (m/e): 225 (M^+)

製造例92

1-(4-メチルフェニルエチニル)-4-メチルスル

ホニルベンゼン IR (KBr): 3012, 2968, 2924, 2214 cm
-1

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 2.36 (3H, s), 3.26 (3H, s), 7.28
(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.51 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.86 (2H,
d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.96 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)

質量分析 (m/e): 271 (M^+)

【0147】製造例93

1-(4-イソプロピルフェニルエチニル)-4-メチ
ルスルホニルベンゼン

IR (KBr): 3018, 2956, 2925, 2898, 2868, 2214 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 1.22 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.87-3.01
(1H, m), 3.26 (3H, s), 7.34 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.54
(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.80 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.96 (2H,
d, $J=8.6\text{Hz}$)

質量分析 (m/e): 321 ($M+\text{Na}$)⁺

【0148】製造例94

窒素雰囲気下で、トリフェニルホスフィン (35.4
g) を、四臭化炭素 (22.3 g) のジクロロメタン

(1125 ml) 中の攪拌溶液に氷冷下で加えた。混合
物を1時間攪拌後、混合物にジクロロメタン (25 ml)
中のシクロヘキシルアルデヒド (3.36 g) を0
℃で加えた。混合物を室温まで加温させ、4時間攪拌し
た。混合物をn-ヘキサン (1250 ml) に注ぎ、生
じた沈殿物を濾去し、濾液を真空中で濃縮した。残留物
をn-ヘキサン (250 ml) で希釈し、沈殿物を濾去
した。濾液を真空中で濃縮し、残留物を、(n-ヘキサ
ン-酢酸エチル) を溶離溶媒として用いるシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィーで精製して、1, 1-ジプロ
モ-2-シクロヘキシルエチレン (8.21 g) を得
た。

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 1.03-1.76 (10H, m), 2.04-2.35 (1
H, m),

6.23 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$)

質量分析 (m/e): 301.2 ($M+\text{Na}$)⁺

【0149】製造例95

窒素雰囲気下で、n-ヘキサン中のn-ブチルリチウム
(1.62 N, 13.5 ml) を、1, 1-ジプロモ-
2-シクロヘキシルエチレン (2.67 g) のテトラヒ
ドロフラン (30 ml) 中の溶液に-78℃で滴下し
た。混合物を-78℃で1時間攪拌後、室温でさらに3
時間攪拌し、-40℃まで冷却した。クロロ酢酸メチル
(1.5 ml) を徐々に加え、混合物を-40℃で0.
5時間攪拌し、室温まで加温させた。17時間攪拌後、
上記混合物を、0℃に維持した過剰の飽和炭酸水素ナト
リウム溶液に注ぎ、生じた混合物を酢酸エチルで繰り返
し抽出した。採取した有機層を炭酸水素ナトリウム水溶
液と水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留
去後、残留物を、(n-ヘキサン-酢酸エチル) を溶離
溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー
で精製して、3-シクロヘキシルプロピオール酸メチル
(1.56 g) を得た。

IR (KBr): 2237, 1749 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 1.25-1.90 (10H, m), 2.45-2.60 (1
H, m), 3.75 (3H, s)

質量分析 (m/e): 189.2 ($M+\text{Na}$)⁺

【0150】製造例96

4-(2, 5-ジメチルピロール-1-イル)スルホニ
ルベンゼン (650 mg)、2M炭酸ナトリ
ウム水溶液 (3 ml) とテトラキス(トリフェニルホス
フィン)パラジウム (115 mg) を、3-プロモ-
2-シクロヘキシルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン
(558 mg) のジオキサン (25 ml) 中の溶液に順
次加えた。混合物を3時間還流し、室温まで冷却した。
次に混合物を酢酸エチルと水の混合物に注ぎ、水層を分
離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液と食塩水
で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、
残留物を、(n-ヘキサン-酢酸エチル) を溶離溶媒と
して用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製

して、2-シクロヘキシル-3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル-スルホニル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(490mg)を得た。

IR (KBr): 1533, 1359, 1178 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.20-2.0 (10H, m), 2.39 (6H, s), 2.8-3.0 (1H, m), 5.98 (2H, s), 6.92 (1H, dt, $J=1.3$ および 6.8Hz), 7.20-7.40 (1H, m), 7.65 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.69 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.75 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.70 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

質量分析 (m/e): 434 (M^+)

【0151】製造例97

4-プロモフェニルスルホンアミド(22.5g)、2,5-ヘキサジオン(21.7g)とp-トルエンスルホン酸(1.64g)のトルエン(200ml)中の混合物をディーンシュタルクトラップで5時間還流した。混合物を冷却し、酢酸エチルと水の混合物に注いだ。混合物を1N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、水層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、(n-ヘキサン-酢酸エチル)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2,5-ジメチル-1-(4-プロモフェニルスルホニル)-1H-ピロール(19.1g)を得た。

IR (KBr): 1567, 1359, 1120 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.31 (6H, s), 5.97 (2H, s), 7.65 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.86 (2H, d, $J=8.9$ Hz)

質量分析 (m/e): 314, 316 (M^+)

【0152】製造例98

窒素雰囲気下で、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(280mg)とヨウ化銅(I)(76mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)中の溶液に、2,5-ジメチル-1-(4-エチニルフェニルスルホニル)-1H-ピロール(2.07g)、4-ヨードアニソール(2.43g)とトリエチルアミン(2.2ml)を室温で順次加えた。混合物を一夜攪拌し、次に酢酸エチルと水の混合物に注いだ。混合物を1N塩酸で中和し、水層を分離した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、(n-ヘキサン-酢酸エチル)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2,5-ジメチル-1-[4-(4-メトキシフェニル)エチニルフェニルスルホニル]-1H-ピロール(2.07g)を得た。

IR (KBr): 2215, 1355, 1178 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.33 (6H, s), 3.80 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.01 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.54 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.74 (4H, s)

質量分析 (m/e): 366 (M^+)

【0153】下記の化合物を製造例98と同様にして得

た。

製造例99

2,5-ジメチル-1-[4-(4-フルオロフェニル)エチニルフェニルスルホニル]-1H-ピロール

IR (KBr): 2221, 1363, 1182 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.33 (6H, s), 5.98 (2H, s), 7.25-7.35 (2H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 7.78 (4H, s)

質量分析 (m/e): 354 (M^+)

【0154】製造例100

10 N-アミノピリジウムヨージド(904mg)、炭酸カリウム(938mg)と酸化水銀(II)(73g)を、2,5-ジメチル-1-[4-(4-フルオロフェニル)エチニルフェニルスルホニル]-1H-ピロール(1.20g)のN,N-ジメチルホルムアミド(25ml)中の溶液に室温で順次加えた。混合物を50℃で一夜攪拌した。室温まで冷却後、混合物を酢酸エチルと水の混合物に注いだ。混合物を1N塩酸で中和し、水層を分離した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、(n-ヘキサン-酢酸エチル)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル-スルホニル)フェニル]-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(683mg)を得た。

IR (KBr): 1527, 1359, 1180 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.36 (6H, s), 5.97 (2H, s), 7.04 (1H, dt, $J=1.2$ および6.9Hz), 7.20-7.60 (7H, m), 7.72 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.78 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.80 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

30 質量分析 (m/e): 446 (M^+)

【0155】下記の化合物を製造例100と同様にして得た。

製造例101

3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル-スルホニル)フェニル]-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 1531, 1357, 1176 cm^{-1}

40 NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.36 (6H, s), 3.78 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.96 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.00 (1H, dt, $J=1.3$ および6.9Hz), 7.29-7.40 (1H, m), 7.40 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 7.57 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.77 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.77 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

質量分析 (m/e): 458 (M^+)

【0156】製造例102

窒素雰囲気下で、ボラン-テトラヒドロフラン錯体(1M, 11ml)を、2-フェニル-3-(4-メチルチオフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(720mg)のテトラヒドロフラン(15ml)中の溶液に-10℃で加えた。混合物を4時間攪拌し、反応混合物を1N塩酸で急冷して反応を停止さ

せた。生成物を酢酸エチルで抽出し、次に有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、(n-ヘキサン-酢酸エチル)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、6-ヒドロキシメチル-2-フェニル-3-(4-メチルチオフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(200mg)を得た。

IR (KBr): 1596, 1305, 1149 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.50 (3H, s), 4.53 (2H, t, J=5.5 Hz), 5.40 (1H, t, J=5.8 Hz), 7.0-7.7 (9H, m), 7.92-8.00 (1H, m), 8.61 (2H, s)

質量分析 (m/e): 347 (M^+)

【0157】製造例103

4-(メチルチオ)ベンゼンホウ素酸(473mg)、炭酸カリウム(519mg)とジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(131mg)を、3-ヨード-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル(711mg)のトルエン(35ml)中の溶液に順次加えた。混合物を8時間還流し、室温まで冷却した。次に混合物を酢酸エチルと水の混合物に注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液でpH12に調整して塩基性とした。水層を分離し、有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、粗製の3-(4-メチルチオフェニル)-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルを得た。生成物をメタノール水溶液(メタノール:水=2:1, 15ml)に溶解し、上記溶液に、テトラヒドロフラン(10ml)とメタノール中4.8Nナトリウムメトキシド(1.1ml)を室温で加えた。混合物を2時間攪拌後、真空中で溶媒を除去し、残留物を酢酸エチルと水の混合物で希釈した。混合物を1N塩酸でpH2に調整し、水層を分離した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物をイソプロピルエーテルで粉砕して、2-フェニル-3-(4-メチルチオフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(65mg)を得た。

IR (KBr): 1704, 1625 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.50 (3H, s), 7.2-7.7 (9H, m), 7.75 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.02 (1H, dd, J=8.2および1.7 Hz), 9.20 (1H, s)

質量分析 (m/e): 361 (M^+)

【0158】製造例104

油状物中60%水素化ナトリウム(0.17g)を、2-(3-ヒドロキシフェニル)-3-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン(0.8g)のN,N-ジメチルホルムアミド(8ml)中の溶液に0℃で加えた。同温で30分間攪拌後、上記混合物にヨードメタン(0.47ml)を加えた。次に室温で1時間攪拌後、混合物を氷水に注ぎ、次に酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシ

ウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(3-メトキシフェニル)-3-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン(1.24g)を油状物として得た。

IR (ニト): 3079, 3041, 3001, 2947, 2835, 1628 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.57 (3H, s), 6.86 (1H, ddd, J=8.0, 2.4および1.2 Hz), 7.03 (1H, td, J=6.8および1.4 Hz), 7.32 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.40-7.46 (3H, m), 7.61 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.77 (1H, d, J=7.0 Hz)

質量分析 (m/e): 303, 305 (M^+)

【0159】下記の化合物を製造例104と同様にして得た。

製造例105

2-フェニル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)-6-[N-メチル-N-(4-メトキシベンジルオキシカルボニル)アミノ]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3620, 3060, 2958, 2931, 2841, 1707, 1658, 1647, 1601 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.27 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.91 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.40-7.48 (6H, m), 7.58 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.68 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.94 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.97 (1H, s)

質量分析 (m/e): 542.9 (M^+)

【0160】製造例106

10%Pd/C(60mg)と2-(3-ブロモ-6-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸メチル(0.56g)のメタノール(10ml)中の懸濁液を、大気圧の水素雰囲気下で4時間攪拌した。反応後、真空中で母液から溶媒を留去した。沈殿物をイソプロピルエーテルで粉砕して、2-(2-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸メチル(0.24g)を得た。

IR (KBr): 3782, 3049, 3005, 2962, 2915, 2837, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.66 (3H, s), 3.70 (3H, s), 7.02-7.19 (3H, m), 7.33-7.55 (2H, m), 7.60 (1H, td, J=6.9および1.1 Hz), 8.08 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.85 (1H, d, J=6.9 Hz)

質量分析 (m/e): 283 (M^+)

【0161】製造例107

2-(2-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸メチル(0.24g)の47%臭化水素酸(3ml)中の溶液を5時間還流した。室温まで冷却後、反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。沈殿物をN,N-ジメチルホルムアミドに溶解

し、上記溶液に、油状物中60%水素化ナトリウム(44mg)を0℃で加えた。同温で30分間攪拌後、上記混合物にヨードメタン(0.14ml)を加えた。次に室温で1時間攪拌後、混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。沈殿物をイソプロピルエーテルで粉砕して、2-(2-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(1.24g)を得た。

IR (KBr): 3394, 3367, 2972, 2933, 2891, 1630 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.92 (3H, s), 6.87 (1H, td, J=6.9および1.4Hz), 7.01-7.09 (2H, m), 7.15-7.23 (2H, m), 7.38 (1H, td, J=7.6および1.8Hz), 7.69 (1H, d, J=8.9Hz), 8.07 (1H, dd, J=7.7および1.8Hz), 8.68 (1H, dd, J=7.0および1.0Hz)

質量分析 (m/e): 225 (M^+)

【0162】製造例108

水酸化ナトリウム(0.61g)の水(6ml)中の溶液を、2-フェニル-3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボン酸エチル(0.6g)の(テトラヒドロフラン:エタノール=1:1)(12ml)中の溶液に加え、混合物を1時間還流した。室温まで冷却後、反応混合物を氷水に注ぎ、1N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去して、2-フェニル-3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボン酸(0.56g)を得た。

IR (KBr): 3049, 2972, 2856, 2814, 2706, 2642, 2625, 2526, 1687 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.36 (1H, dd, J=7.2および1.8Hz), 7.47-7.61 (3H, m), 7.97 (2H, dd, J=7.8および1.4Hz), 8.09 (1H, s), 8.86 (1H, d, J=7.2Hz), 13.62 (1H, br)

質量分析 (m/e): 421 (M^+)

【0163】製造例109

塩化チオニル(0.3ml)を、2-フェニル-3-(4-メチルチオフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボン酸(100mg)のジクロロメタン(3ml)中の懸濁液に加えた。1時間還流後、反応混合物は透明溶液となった。真空中で混合物から溶媒を留去後、残留物に NH_3 水溶液(1ml)を加え、室温で30分間攪拌した。生じた沈殿物を濾取して、2-フェニル-3-(4-メチルチオフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボキサミド(73mg)を得た。

IR (KBr): 3377, 3195, 3084, 3064, 1666, 1604 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.52 (3H, s), 7.30-7.41 (7H, m), 7.53-7.56 (3H, m), 8.03 (1H, d, J=6.4Hz), 8.11-8.16 (1H, m), 8.25-8.27 (1H, m), 8.82 (1H, d, J=7.2Hz)

質量分析 (m/e): 360 (M^+)

【0164】製造例110

2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボン酸エチル(0.6g)を、水素化アルミニウムリチウム(0.3mg)のテトラヒドロフラン(6ml)中の懸濁液に還流下で加えた。50分間還流後、反応混合物を氷水に注いだ。次に1N水酸化ナトリウム溶液を上記混合物に加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。沈殿物をイソプロピルエーテルで粉砕して、2-フェニル-5-ヒドロキシメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(73mg)を得た。

IR (KBr): 3462, 3356, 2940, 2922, 2854, 1635 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.54 (2H, d, J=5.6Hz), 5.43 (1H, t, J=5.6Hz), 6.81 (1H, dd, J=7.2および1.8Hz), 7.00 (1H, s), 7.33-7.50 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.98 (2H, dd, J=8.3および1.6Hz), 8.63 (1H, d, J=7.1Hz)

質量分析 (m/e): 225 (M^+)

【0165】製造例111

2-フェニル-3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-カルボン酸エチル(300g)、4-メチルチオフェニルホウ素酸(154mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(O)(44mg)と2N炭酸ナトリウム水溶液(0.96ml)のジオキサン(5ml)中の混合物を一夜還流した。室温まで冷却後、反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。生じた沈殿物をジクロロメタン(5ml)に溶解し、溶液にm-クロロ過安息香酸(396mg)を0℃で攪拌しながら加えた。同温で30分間攪拌後、反応混合物を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液に注ぎ、真空中で溶媒を留去した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-フェニル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-カルボン酸エチル(87mg)を得た。

IR (KBr): 3087, 2991, 2922, 1730, 1622 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.39 (3H, t, J=7.1Hz), 3.28 (3H, s), 4.48 (2H, q, J=7.1Hz), 7.38-7.57 (7H, m), 7.62 (2H, d, J=8.4Hz), 7.88 (1H, d, J=7.4Hz), 7.97 (2H, d, J=8.4Hz)

質量分析 (m/e): 421 (M^+)

【0166】製造例112

ナトリウムメトキシド(19mg)を、2-フェニル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-カルボン酸エチル(50mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)中の溶液に

加え、100℃で30分間攪拌した。室温まで冷却後、混合物を水に注いだ。生じた沈殿物を濾取し、水とイソプロピルエーテルで洗浄して、2-フェニル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-カルボキサミド(36mg)を得た。

IR (KBr): 3379, 3298, 3163, 1682, 1618 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.29 (3H, s), 7.43-7.48 (3H, m), 7.52-7.60 (3H, m), 7.64 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.82-7.93 (2H, m), 7.99 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.50 (1H, s), 9.67 (1H, s)

質量分析 (m/e): 392 (M^+)

【0167】製造例113

2-フェニル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(0.15g)、ジフェニルホスホリルアジド(86ml)とトリエチルアミン(56ml)のアセトニトリル(3ml)中の混合物を室温で一夜攪拌した。次に混合物に4-メトキシベンジルアルコール(0.48ml)を加え、4時間還流した。室温まで冷却後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。生じた沈殿物をイソプロピルエーテルで粉砕して、2-フェニル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)-6-(4-メトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(0.17g)を得た。

IR (KBr): 3344, 2958, 2908, 2839, 1728, 1695 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.26 (3H, s), 3.76 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.97 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.38-7.59 (10H, m), 7.69 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 7.93 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.04 (1H, s), 10.02 (1H, s)

質量分析 (m/e): 528 (M^+)

【0168】製造例114

トルエン中0.01N水素化ジヨードブチルアルミニウム(1.97ml)を、6-(フェニルエチニル)-2-ピリジんカルボン酸エチル(0.2g)のトルエン(5ml)中の溶液に-78℃で攪拌しながら加えた。同温で1時間攪拌後、反応混合物を室温まで加温し、さらに4時間攪拌した。上記の混合物に、メタノール、飽和酒石酸カリウム水溶液と硫酸マグネシウムを加え、沈殿物を濾去した。真空中で濾液から溶媒を留去し、残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-ヒドロキシメチル-6-(フェニルエチニル)ピリジン(0.1g)を得た。

IR (KBr): 3778, 3344, 3064, 2920, 2854, 2212, 1969 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.41-3.52 (1H, br), 4.79 (2H, s)

質量分析 (m/e): 211 (M^+)

【0169】製造例115

窒素雰囲気下で、四臭化炭素(14.9g)とトリフェニルホスフィン(23.6g)のジクロロメタン(100ml)中の混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物に、4-アニスアルデヒド(3.66ml)を0℃で加え、混合物を室温で一夜攪拌した。混合物をヘキサン(800ml)に注ぎ、生じた沈殿物を濾去した。真空中で濾液を濃縮し、残留物をヘキサン(200ml)で希釈した。生じたトリフェニルホスフィンオキシドを濾去し、真空中で濾液を濃縮し、残留物を、ヘキサン-酢酸エチルを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1,1-ジプロモ-2-(4-メトキシフェニル)エチレン(6.13g)を得た。

IR (KBr): 1596, 1562, 1504 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.77 (3H, s), 6.98 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.68 (1H, s)

質量分析 (m/e): 310 (M^+ +Na)

20 【0170】製造例116

窒素雰囲気下で、1,1-ジプロモ-2-(4-メトキシフェニル)エチレン(6.0g)の無水テトラヒドロフラン(60ml)中の溶液に、n-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6M)(28.1ml)を-50℃以下で加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、テトラヒドロフラン(10ml)中のクロロ蟻酸メチル(1.9ml)を-50℃以下で加えた。混合物全体を-50℃で1時間、室温で1時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止させた。水層を分離し、有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、トルエンを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(4-メトキシフェニル)プロピオール酸メチルエステル(3.56g)を得た。

IR (KBr): 2215, 1706, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.76 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.03 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.62 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$)

質量分析 (m/e): 191 (M^+)

【0171】製造例117

40 炭酸カリウム(334mg)とヨウ化エチル(377mg)を、3-プロモ-2-(4-ヒドロキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(559mg)のメタノール(15ml)中の溶液に室温で順次加えた。混合物を一夜還流し、酢酸エチルと水の混合物に注いだ。溶液を1N塩酸で酸性にし、水層を分離した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、酢酸エチル-ヘキサンを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-プロモ-2-(4-エトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(459mg)を得た。

IR (KBr): 1608, 1521 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.36 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.10 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 7.00 (1H, dt, $J=14$ および 6.9Hz), 7.07 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.30-7.45 (1H, m), 7.58 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.93 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 8.75 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$)

質量分析 (m/e): 317, 319 (M^+)

【0172】製造例118

窒素雰囲気下で、水素化ナトリウム (6.2%, 2.63 mg) とクロロメチルメチルエーテル (0.36 ml) を、3-ブromo-2-(4-ヒドロキシフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (814 mg) のテトラヒドロフラン (15 ml) 中の溶液に0℃で加えた。混合物を1時間攪拌し、1N塩酸で反応を停止させた。混合物を酢酸エチルと水の混合物に注ぎ、水層を分離した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、酢酸エチル-ヘキサンを溶離溶媒として用いるリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-ブromo-2-(4-メトキシメチルオキシフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (891 mg) を得た。

IR (KBr): 1521, 1463 cm^{-1}

質量分析 (m/e): 333, 335 ($M^+ + H$)

【0173】製造例119

リチウムジイソプロピルアミド (LDA) を標準状態 [無水テトラヒドロフラン (20 ml)、ジイソプロピルアミン (2.95 ml)、ヘキサン中1.54 M, $n\text{-BuLi}$ 溶液 (13.6 ml)、0℃、0.5時間] で調製し、窒素雰囲気下で-65℃まで冷却した。5-アセチルインダン (3.2 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 中の溶液を徐々に加え、混合物を1時間攪拌した。ジエチルクロロホスフェート (3.2 ml) を徐々に加え、混合物を3時間かけて室温まで温度上昇させた。生じた褐色溶液をシリンジで15分間かけて徐々に加えた。LDA [ジイソプロピルアミン (6 ml) とヘキサン中1.54 M, $n\text{-BuLi}$ 溶液 (27.5 ml) から無水テトラヒドロフラン (20 ml) 中に0℃で標準状態で調製された] の溶液に、-78℃で、反応混合物を3.5時間かけて室温まで温度上昇させ、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止させた。混合物を酢酸エチルと水の混合物に注ぎ、水層を分離した。有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、ヘキサン-酢酸エチルを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-エチニルインダン (2.2 g) を得た。

IR (KBr): 2103, 1481 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.95-2.15 (2H, m), 2.80-2.90 (4H, m), 4.04 (1H, s), 7.22 (2H, s), 7.31 (1H, s)

質量分析 (m/e): 175 ($M^+ + Na$)

【0174】製造例120

窒素雰囲気下で、O-(2, 4-ジニトロフェニル) ヒドロキシアミン (0.4 g) を、1-[4-(ピリジン-2-イル) エチニルフェニル]スルホニル]-2, 5-ジメチルピロール (0.4 g) の1, 4-ジオキサン (4 ml) 中の溶液に室温で加えた。混合物を80℃で4時間攪拌し、室温まで冷却した。真空中で溶媒を除去し、4 ml のN, N-ジメチルホルムアミドと交換した。混合物に炭酸カリウム (0.42 g) を加え、室温で4時間攪拌した。混合物全体を酢酸エチルと水の混合物に注ぎ、濃塩酸で中和した。水層を分離し、有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) で精製して、2-[4-(2, 5-ジメチルピロール-1-イル)スルホニル]フェニル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (0.22 g) を得た。

IR (KBr): 3107, 3086, 2970, 2933, 2889 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.37 (6H, s), 5.98 (2H, s), 6.96 (1H, td, $J=6.9$ および 0.7Hz), 7.20 (2H, s), 7.23-7.30 (1H, m), 7.83 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.23 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.74 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$)

質量分析 (m/e): 352 (M^+)

【0175】製造例121

2-[4-(スルファモイル)フェニル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (2 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (40 ml) 中の溶液に、N-ブromosuccinimide (1.56 g) を加えた。室温で4時間攪拌後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、($n\text{-ヘキサン}$: 酢酸エチル=1:1) を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-ブromo-2-(4-スルファモイルフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (1.71 g) を得た。

IR (KBr): 3309, 3240, 3107, 3043, 1630, 1601 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.09 (1H, td, $J=6.9$ および 1.4Hz), 7.40-7.47 (1H, m), 7.48 (2H, s), 7.67 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.99 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.18 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.83 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$)

質量分析 (m/e): 352, 354 (M^+)

【0176】製造例122

1-[4-(4-ニトロフェニル)エチニルフェニル]スルホニル]-2, 5-ジメチルピロール (0.6 g) のピリジン (10 ml) 中の溶液に、活性炭 (0.6 g)、塩化鉄 (III) (30 mg) とヒドラジン水合物 (1.2 ml) を加えた。80℃で1時間攪拌後、反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。真空中で濾液から溶媒を留去して、1-[4-(4-アミノフェニル)エチニルフェニル]スルホニル]-2, 5-ジメチルピロール (0.22 g) を得た。

ール(0.62g)を得た。

IR (KBr): 3483, 3390, 3215, 3076, 3035, 2966, 2929, 2885, 2206, 1616 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.33 (6H, s), 5.74 (2H, s), 5.97 (2H, s), 6.57 (2H, d, J=8.6Hz), 7.24 (2H, d, J=8.6Hz), 7.65 (2H, d, J=8.9Hz), 7.72 (2H, d, J=8.9Hz)

質量分析 (m/e): 351 (M^+)

【0177】製造例123

1-[4-(4-アミノフェニル)エチルフェニルスルホニル]-2,5-ジメチル-1H-ピロール(0.2g)のアセトン(2ml)中の溶液に、10%炭酸ナトリウム水溶液(1.45ml)を加えた。次に混合物を0℃まで冷却し、クロロ蟻酸ベンジル(0.18ml)を0℃で攪拌しながら滴下した。室温で一夜攪拌後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1-[4-(4-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル)エチルフェニルスルホニル]-2,5-ジメチルピロール(0.13g)を得た。

IR (KBr): 3386, 3174, 3093, 3037, 2960, 2927, 2891, 2212, 1738 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.33 (6H, s), 5.17 (2H, s), 5.99 (2H, s), 7.31-7.49 (5H, m), 7.54 (4H, d, J=1.4Hz), 7.75 (4H, s), 10.09 (1H, s)

質量分析 (m/e): 485 (M^+)

【0178】製造例124

3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニル]-2-[4-(N-メチル)アミノフェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(360mg)の酢酸(5ml)中の溶液に、水中36%ホルムアルデヒド(182 μ l)とナトリウムシアノボロヒドライド(248mg)を加えた。室温で30分間攪拌後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、2-[4-(N,N-ジメチル)アミノフェニル]-3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(0.39g)を得た。

IR (KBr): 3076, 3033, 2964, 2922, 2806, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.37 (6H, s), 2.93 (6H, s), 5.93 (2H, s), 6.70 (2H, d, J=8.9Hz), 6.94-6.70 (1H, m), 7.26-7.33 (3H, m), 7.53-7.63 (3H, m), 7.78 (2H, d, J=8.4Hz), 8.74 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 471 (M^+)

【0179】製造例125

鉱油中40%水素化ナトリウム(1g)のN,N-ジメ

チルホルムアミド(10ml)中の懸濁液に、4-ヨードフェノール(5g)を少しずつ加えた。室温で30分間攪拌後、混合物に臭化ベンジル(2.97ml)を滴下し、さらに同温で2時間攪拌した。次に反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1-ベンジルオキシ-4-ヨードベンゼン(6.90g)を得た。

IR (KBr): 3060, 3030, 2908, 2862 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 5.08 (2H, s), 6.86 (2H, dt, J=9.7および2.8Hz), 7.32-7.45 (5H, m), 7.59 (2H, dt, J=9.7および2.4Hz)

質量分析 (m/e): 309 (M^+)

【0180】製造例126

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(1.2g)のアセトン(30ml)中の溶液に、蟻酸アンモニウム(0.71g)とパラジウム(炭中10%)を加えた。還流下で30分間還元後、反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。真空中で濾液から溶媒を留去し、生じた沈殿物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して、2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(0.88g)を得た。

IR (KBr): 3188, 3114, 3095, 2966, 2927, 1620, 1601 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.36 (6H, s), 5.97 (2H, s), 6.77 (2H, d, J=8.6Hz), 6.99 (1H, d, J=8.6Hz), 7.27 (2H, d, J=8.6Hz), 7.29-7.36 (1H, m), 7.57 (2H, d, J=8.5Hz), 7.68 (1H, d, J=8.9Hz), 7.77 (2H, d, J=8.5Hz), 8.76 (1H, d, J=6.9Hz), 9.69 (1H, s)

質量分析 (m/e): 444 (M^+)

【0181】製造例127

4-ヨードフェノール(1g)のアセトン(10ml)中の溶液に、炭酸カリウム(0.94g)と1-ブロモ-2-クロロエタン(0.57ml)を加えた。還流下で一夜攪拌後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1-(2-クロロエトキシ)-4-ヨードベンゼン(0.4g)を得た。

IR (ニト): 3087, 2966, 2925, 2212 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.93 (2H, t, J=5.1Hz), 4.23 (2H, t, J=5.1Hz), 6.82 (2H, dt, J=9.0および2.9Hz), 7.60

(2H, dt, J=9.0および2.9Hz)

質量分析 (m/e): 283 (M⁺)

【0182】製造例128

2-(4-ブロモフェニル)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(0.4g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジバラジウム(0)、ナトリウム第三級ブトキシドと2,2'-ビス(ジフェニルホスホノ)-1,1'-ビナフチルを減圧下で1時間乾燥した。混合物をトルエン(8ml)に懸濁し、混合物にアゼチジンを加えた。還流下で4時間

10 攪拌後、反応混合物を室温まで冷却し、次に水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-[4-(N-アゼチジニル)フェニル]-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(110mg)を得た。

IR (KBr): 3045, 3005, 2962, 2924, 2854, 1604 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.25-2.39 (2H, m), 3.27 (3H, s), 20 3.84 (4H, t, J=7.2Hz), 6.41 (2H, d, J=8.5Hz), 6.95-7.01 (1H, m), 7.28-7.35 (1H, m), 7.33 (2H, d, J=8.5Hz), 7.58-7.66 (1H, m), 7.60 (2H, d, J=8.3Hz), 7.94 (2H, d, J=8.3Hz), 8.75 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 404 (M⁺)

【0183】製造例129

3-[N,N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイルフェニル]-2-カルボキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン(0.5g)、ジメチルアミン塩酸塩(73mg)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.12g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中の溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.17g)とトリエチルアミン(125μl)を0℃で攪拌しながら加えた。室温で4時間攪拌後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、酢酸エチルを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-[N,N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイルフェニル]-2-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(0.47g)を得た。

IR (KBr): 3437, 3429, 3078, 3039, 3003, 2933, 2837, 1641, 1608 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.84 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.70 (6H, s), 4.25 (4H, s), 3.80 (4H, d, J=8.6Hz), 7.01 (4H, d, J=8.6Hz), 7.12 (1H, t, J=6.7Hz), 7.43-7.51 (1H, m), 7.67 (2H, d, J=8.4Hz), 7.88-7.93 (1H, m), 7.90 (2H, d, J=8.4Hz), 8.81 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 585 (M⁺)

【0184】製造例130

3-(4-メチルスルホニルフェニルエチニル)-1-トリイソプロピルシリルピロール(0.73g)をメタノール中の飽和炭酸カリウム(3ml)に溶解し、次に室温で4時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。生じた沈殿物を濾過し、n-ヘキサンで洗浄して、3-(4-メチルスルホニルフェニルエチニル)ピロール(0.32g)を得た。

IR (KBr): 3392, 3138, 3012, 2920, 2208, 1591 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.24 (3H, s), 6.29-6.30 (1H, m), 6.82-6.84 (1H, m), 7.24-7.25 (1H, m), 7.67 (2H, d, J=8.2Hz), 7.90 (2H, d, J=8.2Hz), 11.29 (1H, br)

質量分析 (m/e): 246 (M⁺)

【0185】製造例131

3-(4-メチルスルホニルフェニルエチニル)ピロール(150mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、次に溶液に鉱油中40%水素化ナトリウム(27mg)を0℃で攪拌しながら加えた。同温で10分間攪拌後、混合物に塩化p-トルエンスルホニル(128mg)を加え、同温で30分間さらに攪拌した。次に反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。生じた沈殿物を濾過し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して、3-(4-メチルスルホニルフェニルエチニル)-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ピロール(175mg)を得た。

30 IR (KBr): 3136, 3105, 3062, 3010, 2966, 2925, 2216, 1666 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.40 (3H, s), 3.25 (3H, s), 6.57 (1H, dd, J=3.2および1.4Hz), 7.44 (1H, d, J=3.0Hz), 7.49 (2H, d, J=8.4Hz), 7.72 (2H, d, J=8.4Hz), 7.85 (1H, t, J=1.9Hz), 7.94 (4H, d, J=8.4Hz)

質量分析 (m/e): 400 (M⁺)

【0186】製造例132

2-[1-(4-メチルフェニルスルホニル)ピロール-3-イル]-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(200mg)をメタノール中2N水酸化カリウム(2ml)に溶解し、還流下で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-(3-ピロリル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(130mg)を得た。

50 IR (KBr): 3396, 3228, 3136, 3020, 2960, 2925, 1630

cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.28 (3H, s), 6.21 (1H, dd, J=4.1および2.5Hz), 6.75-6.78 (1H, m), 6.90-6.93 (2H, m), 7.23-7.31 (1H, m), 7.53 (1H, dt, J=8.9および1.1Hz), 7.72 (2H, dd, J=1.8および6.7Hz), 7.98 (2H, dd, J=1.8および6.7Hz), 8.68 (1H, d, J=0.88および6.9Hz), 10.96 (1H, br)

質量分析 (m/e): 338 (M⁺)

【0187】製造例133

4-エチニルピラゾール (1g) のテトラヒドロフラン (10ml) に溶解した溶液に、トリエチルアミン (1.82ml) と塩化トリフェニルメチル (3.63g) を0℃で攪拌しながら加えた。同温4時間攪拌後、室温で一晩さらに攪拌した。次に反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1) を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-エチニル-1-トリフェニルメチルピラゾール (2.51g) を得た。

IR (KBr): 3743, 3614, 3280, 3136, 3060, 3030, 2964, 2116 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 4.03 (1H, s), 7.02-7.07 (6H, m), 7.35-7.44 (9H, m), 7.59 (1H, s), 7.83 (1H, s)

質量分析 (m/e): 335 (M⁺)

【0188】製造例134

3-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイルフェニル]-2-ホルミルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (1g) のピリジン (10ml) 中の懸濁液に、塩酸ヒドロキシルアミン (0.15g) を加えた。室温で1時間攪拌後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水 (10回) と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1) を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイルフェニル]-2-オキソイミノピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (0.87g) を得た。

IR (ニト): 3203, 3105, 3001, 2954, 2837, 1604 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ): 3.70 (6H, s), 4.27 (4H, s), 6.80 (4H, d, J=8.6Hz), 7.03 (4H, d, J=8.6Hz), 7.07 (1H, t, J=6.9Hz), 6.34-7.42 (1H, m), 7.64-7.67 (1H, m), 7.69 (2H, d, J=8.3Hz), 7.91 (2H, d, J=8.3Hz), 8.26 (1H, s), 8.79 (1H, d, J=7.0Hz), 11.58 (1H, s)

質量分析 (m/e): 557 (M⁺)

【0189】製造例135

3-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイルフェニル]-2-オキソイミノピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (100mg) のジクロロメタン (3

ml) 中の懸濁液に、次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (175μl) を0℃で攪拌しながら滴下した。同温で2時間攪拌後、混合物にエチニルトリメチルシラン (81μl) を加え、同温で3時間さらに攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去して、3-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイルフェニル]-2-[(5-トリメチルシリル) イソオキサゾール-3-イル] ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (0.11g) を得た。

IR (ニト): 3464, 3039, 3001, 2960, 2910, 2837, 1606 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.35 (9H, s), 3.70 (6H, s), 4.26 (4H, s), 6.82 (4H, d, J=8.7Hz), 7.00 (4H, d, J=8.7Hz), 7.10-7.17 (1H, m), 7.12 (1H, s), 7.39-7.47 (1H, m), 7.68-7.72 (1H, m), 7.73 (2H, d, J=8.5Hz), 7.92 (2H, d, J=8.5Hz), 8.85 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 653 (M⁺)

【0190】製造例136

3-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイルフェニル]-2-オキソイミノピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (200mg) のジクロロメタン (5ml) 中の懸濁液に、次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (0.35ml) を0℃で攪拌しながら滴下した。同温で2時間攪拌後、混合物にエチルエチニルエーテル (77μl) を加え、同温で1時間さらに攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去して、3-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイルフェニル]-2-[(5-エトキシ) イソオキサゾール-3-イル] ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (0.21g) を得た。

IR (ニト): 3454, 3149, 3097, 3074, 3041, 2958, 2925, 2841, 1730, 1599 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.38 (3H, t, J=7.0Hz), 3.70 (6H, s), 4.26 (4H, s), 4.35 (2H, q, J=7.0Hz), 5.97 (1H, s), 6.81 (4H, d, J=8.7Hz), 6.99 (4H, d, J=8.7Hz), 7.12-7.18 (1H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.72 (2H, d, J=8.4Hz), 7.91 (2H, d, J=8.4Hz), 7.94-8.05 (1H, m), 8.85 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 625 (M⁺)

【0191】製造例137

3-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイルフェニル]-2-オキソイミノピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (200mg) のジクロロメタン (5ml) 中の懸濁液に、次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (0.35ml) を0℃で攪拌しながら滴下した。同温で2時間攪拌後、混合物にトリブチル (エチニル) 錫 (114μl) を加え、同温で1時間さらに攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有

機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイルフェニル]-2-[5-トリブチル錫)イソオキサゾール-3-イル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(0.24 g)を得た。

IR (ニト): 3464, 2956, 2924, 2856, 2850, 1597 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.84 (9H, t, J=9Hz), 1.13-1.38 (12H, m), 1.47-1.62 (6H, m), 3.70 (6H, s), 4.25 (4H, s), 6.81 (4H, d, J=8.7Hz), 6.89 (1H, s), 6.99 (4H, d, J=8.7Hz), 7.09-7.15 (1H, m), 7.39-7.46 (1H, m), 7.67-7.75 (1H, m), 7.70 (2H, d, J=8.4Hz), 7.89 (2H, d, J=8.4Hz), 8.86 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 893 (M^+ +Na)

【0192】製造例138

鉱油中40%水素化ナトリウム(0.37 g)のジメチルスルホキシド(10 ml)中の懸濁液に、4-プロモフェニルスルホンアミド(1 g)を0℃で攪拌しながら少しずつ加えた。室温で30分間攪拌後、混合物に塩化4-メトキシベンジル(1.29 ml)を滴下し、同温で4時間さらに攪拌した。次に反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルとテトラヒドロフランで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。生じた沈殿物を濾過し、ジソプロピルエーテルで洗浄して、N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-プロモベンゼンスルホンアミド(1.63 g)を得た。

IR (KBr): 3062, 3008, 2949, 2904, 2835, 1612 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.71 (6H, s), 4.21 (4H, s), 6.79 (4H, d, J=8.7Hz), 7.00 (4H, d, J=8.7Hz), 7.77 (4H, d, J=2.4Hz)

質量分析 (m/e): 498 (M^+ +Na)

【0193】製造例139

N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-プロモベンゼンスルホンアミド(5.5 g)のテトラヒドロフラン(100 ml)中の溶液に、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.16 g)、ヨウ化銅(I)(44 mg)、トリフェニルホスフィン(47 mg)、プロパルギルアルコール(1.01 ml)とトリエチルアミン(3.22 ml)を加えた。還流下で6時間攪拌後、反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。真空中で濾液から溶媒を留去し、残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(3-ヒドロキシ-2-プロピニル)-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(3.91 g)を得た。

IR (KBr): 3427, 3404, 3068, 3003, 2945, 2929, 286

6,2837, 1608 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.71 (6H, s), 4.21 (4H, s), 4.36 (2H, d, J=5.9Hz), 5.44 (1H, t, J=5.9Hz), 6.79 (4H, d, J=8.6Hz), 6.99 (4H, d, J=8.6Hz), 7.61 (2H, d, J=8.4Hz), 7.82 (2H, d, J=8.4Hz)

質量分析 (m/e): 474 (M^+ +Na)

【0194】製造例140

3-[4-(N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル)フェニル]-2-ヒドロキシメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(1 g)の酢酸エチル(10 ml)中の溶液に、酸化マンガン(IV)(2.4 g)を加えた。還流下で6時間攪拌後、反応混合物を濾過し、真空中で濾液から溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-[4-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル]フェニル]-2-ホルミルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(0.77 g)を得た。

IR (KBr): 3078, 3043, 3006, 2960, 2904, 2879, 283

5,1697, 1608 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.70 (6H, s), 4.28 (4H, s), 6.81 (4H, d, J=8.7Hz), 7.02 (4H, d, J=8.7Hz), 7.26 (1H, t, J=7.1Hz), 7.22-7.30 (1H, m), 7.77-7.84 (1H, m), 7.79 (2H, d, J=8.4Hz), 7.93 (2H, d, J=8.4Hz), 8.93 (1H, d, J=7.1Hz), 10.22 (1H, s)

質量分析 (m/e): 564 (M^+ +Na)

【0195】製造例141

3-[4-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル]フェニル]-2-ホルミルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(0.5 g)のアセトニトリル(15 ml)中の溶液に、7.4%磷酸二水素ナトリウム水溶液(1 ml)と30%過酸化水素水溶液(109 μ l)を加えた。次に混合物を10℃に冷却し、塩化ナトリウムの水溶液を加えた。10℃で1時間、室温で一夜攪拌後、反応混合物に亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、硫酸水素カリウム水溶液で酸性にした。次に酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。生じた沈殿物を濾取し、3-[4-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル]フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-カルボン酸(0.47 g)を得た。

IR (KBr): 3417, 3082, 3039, 3001, 2956, 2929, 283

7,1716, 1608 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.71 (6H, s), 4.26 (4H, s), 6.81 (4H, d, J=8.6Hz), 7.00 (4H, d, J=8.6Hz), 7.16 (1H, t, J=6.8Hz), 7.37-7.45 (1H, m), 7.64-7.69 (1H, m), 7.71 (2H, d, J=8.4Hz), 7.91 (2H, d, J=8.4Hz), 8.84 (1H, d, J=7.0Hz), 13.21 (1H, br)

質量分析 (m/e): 556 (M^+)

【0196】製造例142

3-[4-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル]フェニル]-2-カルボキシピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(250mg)のジクロロメタン(3ml)中の懸濁液に、塩化オキサリル(78μl)を加えた。室温で一夜攪拌後、溶媒を留去して、3-[4-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル]フェニル]-2-クロロホルミルピラゾロ[1, 5-a]ピリジンを得た。水素化ナトリウム(鉱油中60%)のテトラヒドロフラン(2ml)中の懸濁液に、マロン酸ジエチル(64μl)を0℃で攪拌しながら加えた。還流下で5分間攪拌後、混合物にテトラヒドロフラン(2ml)中の酸塩化物(上記)を滴下し、同一条件でさらに攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、10%硫酸に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物をジメチルスルホキシド(2ml)と水(1ml)に溶解し、155℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-アセチル-3-[4-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル]フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(0.16g)を得た。

IR (ニト): 3105, 3003, 2962, 2937, 2914, 2837, 1687, 1606 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.69 (3H, s), 3.71 (6H, s), 4.27 (4H, s), 6.82 (4H, d, J=8.7Hz), 7.01 (4H, d, J=8.7Hz), 7.19 (1H, t, J=6.0Hz), 7.38-7.45 (1H, m), 7.64-7.71 (1H, m), 7.69 (2H, d, J=8.4Hz), 7.89 (2H, d, J=8.4Hz), 8.89 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 556 (M⁺)

【0197】製造例143

3-[4-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル]フェニル]-2-カルボキシピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(0.5g)、2-アミノエタノール(54μl)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(121mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)中の溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(172mg)を0℃で攪拌しながら加えた。室温で3時間攪拌後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、酢酸エチルを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-[4-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル]フェニル]-2-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリ

ジン(550mg)を得た。

IR (KBr): 3401, 3080, 3041, 3001, 2952, 2939, 2873, 2839, 1664, 1608 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.38 (3H, t, J=5.4Hz), 3.50-3.59 (2H, m), 3.70 (6H, s), 4.26 (4H, s), 4.78 (1H, t, J=5.4Hz), 6.81 (4H, d, J=8.7Hz), 7.01 (4H, d, J=8.7Hz), 7.15 (1H, td, J=6.8および1.2Hz), 7.38-7.46 (1H, m), 7.70-7.72 (1H, m), 7.74 (2H, d, J=8.4Hz), 7.89 (2H, d, J=8.4Hz), 8.40 (1H, t, J=5.6Hz), 8.79 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 601 (M⁺)

【0198】製造例144

3-[4-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル]フェニル]-2-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(0.55g)のテトラヒドロフラン(5ml)中の溶液に、水酸化(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウム(240mg)を加えた。還流下で30分間攪拌後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、酢酸エチルを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-[4-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル]フェニル]-2-(4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(0.33g)を得た。

IR (KBr): 3074, 3032, 2931, 2912, 2833, 1730, 1657, 1608 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.71 (6H, s), 3.96 (2H, t, J=9.4Hz), 4.26 (4H, s), 4.36 (2H, t, J=9.4Hz), 6.81 (4H, d, J=8.7Hz), 7.01 (4H, d, J=8.7Hz), 7.14 (1H, td, J=6.9および1.3Hz), 7.38-7.46 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.8Hz), 7.73 (2H, d, J=8.5Hz), 7.88 (2H, d, J=8.5Hz), 8.82 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 583 (M⁺)

【0199】製造例145

3-[4-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル]フェニル]-2-(4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(150mg)のトルエン(3ml)中の懸濁液に、過酸化ニッケル水和物(0.7g)を加えた。還流下で一夜攪拌後、反応混合物を濾過し、真空中で濾液から溶媒を留去した。残留物を、酢酸エチルを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-[4-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル]フェニル]-2-(2-オキサゾリル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(50mg)を得た。

IR (ニト): 3001, 2958, 2841, 1730, 1693, 1604 cm⁻¹

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.70 (6H, s), 4.28 (4H, s), 6.80 (4H, d, $J=8.6$ Hz), 7.02 (4H, d, $J=8.6$ Hz), 7.17 (1H, t, $J=6.1$ Hz), 7.41 (1H, s), 7.45-7.53 (1H, m), 7.69-7.73 (1H, m), 7.75 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.90 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.27 (1H, s), 8.89 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

質量分析 (m/e): 581 (M⁺)

【0200】製造例146

2-アセチル-3-[4-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル]フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(1g)のN, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセチル(10ml)中の溶液を、還流下でディーンシュタルク装置を用いて4時間攪拌しながら脱水した。反応混合物を室温まで冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、酢酸エチルを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-[4-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル]フェニル]-2-[3-(N, N-ジメチルアミノ)アクリロイル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(1.01g)を得た。

IR (KBr): 3429, 3404, 2956, 2912, 2837, 1641, 1603 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.88 (3H, br), 3.13 (3H, br), 3.70 (6H, s), 4.25 (4H, s), 5.75-5.95 (1H, m), 6.81 (4H, d, $J=8.7$ Hz), 7.00 (4H, d, $J=8.7$ Hz), 7.05 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 7.33-7.41 (1H, m), 7.63-7.70 (2H, m), 7.68 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.86 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.79 (1H, d, $J=7.0$ Hz)

質量分析 (m/e): 611 (M⁺)

【0201】製造例147

3-[4-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル]フェニル]-2-[3-(N, N-ジメチルアミノ)アクリロイル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(0.24g)の1, 4-ジオキサン(2ml)と水(1ml)中の溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン(27mg)を加えた。室温で2時間攪拌後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去して、3-[4-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル]フェニル]-2-(イソオキサゾール-5-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(0.25g)を得た。

IR (ニト): 3425, 3415, 3107, 3003, 2956, 2927, 2839, 1693, 1606 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.70 (6H, s), 4.26 (4H, s), 6.81 (4H, d, $J=8.7$ Hz), 6.99 (4H, d, $J=8.7$ Hz), 6.97-7.07 (1H, m), 7.31-7.42 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.55-7.60 (1H, m), 7.65-7.73 (2H, m), 7.83-7.92 (3H, m), 8.75 (1H, d, $J=7.0$ Hz)

質量分析 (m/e): 581 (M⁺)

【0202】製造例148

3-[4-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル]フェニル]-2-[3-(N, N-ジメチルアミノ)アクリロイル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(300mg)のエタノール(5ml)中の溶液に、ヒドラジン水和物(0.3ml)を加えた。室温で一夜攪拌後、反応混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンとメタノールで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去して、3-[4-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル]フェニル]-2-(ピラゾール-5-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(0.3g)を得た。

IR (ニト): 3167, 3076, 3035, 2962, 2935, 2839, 1734, 1604 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.70 (6H, s), 4.26 (4H, s), 6.57 (1H, s), 6.80 (4H, d, $J=8.5$ Hz), 7.00-7.04 (1H, m), 7.02 (4H, d, $J=8.5$ Hz), 7.31-7.41 (1H, m), 7.63-7.75 (3H, m), 7.83-7.91 (3H, m), 8.79 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 13.02 (1H, s)

質量分析 (m/e): 580 (M⁺)

【0203】製造例149

2-アセチル-3-[4-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル]フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(0.5g)のジクロロメタン(2ml)と酢酸(5ml)中の攪拌溶液に、0.32gの過臭化臭化水素ビリジニウムを室温で加えた。室温で一夜攪拌後、反応混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、3-[4-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル]フェニル]-2-プロモアセチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(0.66g)を得た。

IR (KBr): 3001, 2956, 2927, 2862, 2843, 1714, 1701, 1606 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.71 (6H, s), 4.27 (4H, s), 5.01 (2H, s), 6.82 (4H, d, $J=8.6$ Hz), 7.00 (4H, d, $J=8.6$ Hz), 7.07-7.24 (2H, m), 7.41-7.50 (1H, m), 7.71 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.92 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.91 (1H, d, $J=7.0$ Hz)

質量分析 (m/e): 658, 656 (M⁺+Na)

【0204】製造例150

3-[4-[N, N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル]フェニル]-2-プロモアセチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(72mg)のエタノール(3ml)中の溶液に、9mgのチオウレアを加えた。還流下で2時間攪拌後、反応混合物を室温まで冷却した。生じた沈殿物を濾去し、冷エタノールで洗浄して、

2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-3-[4-[N,N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル]フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(34 mg)を得た。

IR (KBr): 3238, 3167, 3111, 3057, 2958, 2837, 1622 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.71 (6H, s), 4.29 (4H, s), 6.73-6.75 (1H, m), 6.81 (4H, d, J=8.5Hz), 7.05 (4H, d, J=8.5Hz), 7.07-7.15 (3H, m), 7.45 (1H, t, J=6.6Hz), 7.62-7.68 (1H, m), 7.70 (2H, d, J=8.2Hz), 7.92 (2H, d, J=8.2Hz), 8.82 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 612 (M^+)

【0205】製造例151

塩化銅(II)(154 mg)のアセトニトリル(5 ml)中の懸濁液に、塩化リチウム、亜硝酸第三級ブチルと2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-3-[4-[N,N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル]フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(350 mg)を加えた。還流下で2時間攪拌後、反応混合物を室温まで冷却した。次に混合物を1N塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(2-クロロチアゾール-4-イル)-3-[4-[N,N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル]フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(0.11 g)を得た。

IR (ニト): 3103, 3078, 3001, 2958, 2929, 2835, 1714, 1604 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.78 (6H, s), 4.22 (4H, s), 6.80 (4H, d, J=8.6Hz), 6.82 (1H, s), 7.00 (4H, d, J=8.6Hz), 7.15 (1H, t, J=6.5Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 7.83-7.90 (3H, m), 8.86 (1H, d, J=7.1Hz)

質量分析 (m/e): 631 (M^+)

【0206】製造例152

2-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル-スルホニル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(300 mg)をトリフルオロ酢酸(3 ml)と水(1 ml)の混合物に溶解し、混合物を2時間還流した。溶液を冷却し、真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチルと水の混合物で希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、水層を分離した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を酢酸エチルで粉砕して、2-[4-(スルファモイル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(207 mg)を得た。

IR (KBr): 3346, 3236, 3105, 3078, 3035, 1678, 1631 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 6.95 (1H, td, J=6.9および1.3Hz),

7.18 (1H, s), 7.22-7.30 (1H, m), 7.42 (2H, s), 7.73 (1H, d, J=8.9Hz), 7.92 (2H, d, J=8.5Hz), 8.19 (2H, d, J=8.5Hz), 8.74 (1H, d, J=6.2Hz)

質量分析 (m/e): 274 (M^+)

【0207】製造例153

4-メトキシベンゼンホウ素酸(124 mg)、2M炭酸ナトリウム水溶液(0.82 ml)とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(36 mg)を、2-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル-スルホニル)フェニル]-3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン(300 mg)のジオキサン(5 ml)中の溶液に順次加えた。混合物を一夜還流し、室温まで冷却した。次に混合物を酢酸エチルと水の混合物に注いだ。水層を分離し、有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、ヘキサン-酢酸エチルを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル-スルホニル)フェニル]-3-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(238 mg)を得た。

IR (KBr): 3109, 3082, 3039, 2964, 2929, 2843, 1626, 1601 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.33 (6H, s), 3.81 (3H, s), 5.96 (2H, s), 6.99-7.09 (1H, m), 7.03 (2H, d, J=8.5Hz), 7.21-7.31 (1H, m), 7.26 (2H, d, J=8.5Hz), 7.52 (1H, d, J=8.9Hz), 7.79 (4H, s), 8.76 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 458 (M^+)

【0208】製造例154

3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル-スルホニル)フェニル]-2-[4-(N-メチル-N-ベンジルオキシカルボニル)アミノフェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(0.6 g)のメタノール(8 ml)とジオキサン(8 ml)中の溶液に、パラジウム(炭中10%)(0.12 g)を加えた。室温で大気圧の水素雰囲気下で4時間還元後、反応混合物を濾過した。真空中で濾液から溶媒を留去して、3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル-スルホニル)フェニル]-2-[4-(N-メチル)アミノフェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(0.48 g)を得た。

IR (KBr): 3464, 3396, 3365, 3307, 2962, 2904, 1736, 1684, 1647, 1616 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.36 (6H, s), 2.69 (3H, d, J=5.0Hz), 5.90-5.96 (1H, m), 5.97 (2H, s), 6.51 (2H, d, J=8.7Hz), 6.91-6.99 (1H, m), 7.20 (2H, d, J=8.5Hz), 7.26-7.33 (1H, m), 7.59 (2H, d, J=8.6Hz), 7.26-7.67 (1H, m), 7.77 (2H, d, J=8.6Hz), 8.73 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 457 (M^+)

【0209】下記の化合物を製造例154と同様にして

得た。

製造例155

3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニル]-2-[4-(アミノフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3464, 3338, 3221, 3082, 3045, 2966, 2925, 1624 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.36 (6H, s), 5.34 (2H, s), 5.97 (2H, s), 6.53 (2H, d, J=8.5Hz), 6.95 (1H, t, J=6.1Hz), 7.13 (2H, d, J=8.5Hz), 7.25-7.33 (1H, m), 7.58 (2H, d, J=8.5Hz), 7.65 (1H, d, J=9.0Hz), 7.77 (2H, d, J=8.5Hz), 8.73 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 443 (M^+)

【0210】製造例156

窒素雰囲気下で、メタノール (25ml) 中の (メトキシカルボニルヨードメチル) トリフェニルホスホニウムヨード (6.02g) と 3-ホルミルピリジン (1.07g) を、炭酸カリウム (1.38g) のメタノール (25ml) 中の十分に攪拌した懸濁液に室温で順次加えた。混合物を60℃で5時間加熱した。室温まで冷却後、濃塩酸でpHを1.0に調整しながら反応混合物を水と酢酸エチルの混合物に注いだ。有機層を分離し、水層を炭酸カリウムでpH11に調整した。生成物を酢酸エチルで抽出し、チオ硫酸ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、酢酸エチル-ヘキサンを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(ピリジン-3-イル) プロピオール酸メチルエステル (833.1mg) を得た。

IR (KBr): 1712, 1623, 1583 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.82 (3H, s), 7.45-7.52 (1H, m), 8.0-8.10 (1H, m), 8.65-8.68 (1H, m), 8.82 (1H, d, J=1.5Hz)

質量分析 (m/e): 322 (M^+)

【0211】下記の化合物を製造例156と同様にして得た。

製造例157

(2-メチルピリジン-5-イル) プロピオール酸メチルエステル

IR (KBr): 1714, 1625 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.51 (3H, s), 3.81 (3H, s), 7.37 (2H, d, J=8.0Hz), 8.04 (2H, dd, J=8.0および2.3Hz), 8.78 (1H, dd, J=1.7Hz)

【0212】製造例158

窒素雰囲気下で、水素化ナトリウム (鉱油中62%, 483mg) を、4-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-メチル-2-ヒドロキシブチン (1.30g) のトルエン (15ml) 中の溶液に加え、混合物を4.5時間還流した。混合物を室温まで冷却し、氷で反応を停止させた。混合物を酢酸エチルと水の混合物に注

ぎ、1N塩酸で中和した。水層を分離し、有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、ヘキサン-酢酸エチルを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-エチニル-2-フルオロアニソール (778mg) を得た。

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.86 (3H, s), 4.12 (1H, s), 7.12-7.38 (3H, m)

【0213】下記の化合物 [製造例159および160] を製造例158と同様にして得た。

製造例159

2-クロロ-4-エチニルエトキシベンゼン

IR (KBr): 1594, 1494 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.35 (3H, t, J=7.0Hz), 4.13 (1H, s), 4.17 (2H, q, J=7.0Hz), 7.13 (1H, d, J=8.6Hz), 7.41 (1H, dd, J=8.6および2.1Hz), 7.54 (1H, d, J=2.1Hz)

製造例160

2-クロロ-4-エチニルアニソール

IR (KBr): 1592, 1494 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.88 (3H, s), 4.14 (1H, s), 7.15 (1H, d, J=8.6Hz), 7.45 (1H, dd, J=2.1Hz), 7.53 (1H, d, J=2.1Hz)

質量分析 (m/e): 167 (M^+)

【0214】製造例161

1-ベンジルオキシ-4-[2-(トリメチルシリル)エチニル]ベンゼン (0.5g) と飽和炭酸カリウムのメタノール (50ml) 中の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、1-ベンジルオキシ-4-エチニルベンゼン (0.46g) を得た。

IR (KBr): 3263, 3037, 2916, 2864, 2098, 1601 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.02 (1H, s), 5.13 (2H, s), 7.01 (2H, dt, J=9.3および2.5Hz), 7.30-7.47 (7H, m)

質量分析 (m/e): 209 (M^+)

【0215】下記の化合物を製造例161と同様にして得た。

製造例162

40 1-(2-クロロエトキシ)-4-エチニルベンゼン

IR (KBr): 3290, 3051, 3028, 3016, 2970, 2933, 2875, 2837, 2100, 1884, 1603 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.95 (2H, t, J=4.8Hz), 4.04 (1H, s), 4.28 (2H, t, J=4.8Hz), 6.97 (2H, dt, J=8.8および2.6Hz), 7.42 (2H, dt, J=8.8および2.6Hz)

【0216】製造例163

窒素雰囲気下で、2-メチル-2-ヒドロキシ-3-ブチン (0.5ml)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (85mg)、ヨウ化銅(I) (23mg) とトリエチルアミン (1.1ml)

を、4-ブロモ-2-フルオロアニソール(1.04 g)のテトラヒドロフラン(1.5 ml)中の溶液に室温で順次加えた。混合物を8時間還流し、室温まで冷却した。真空中で溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルと水の混合物で希釈した。混合物を濃塩酸でpH1.5に調整し、水層を分離した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、ヘキサン-酢酸エチルを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-メチル-2-ヒドロキシ-3-ブチン(388 mg)を得た。

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.44 (6H, s), 3.85 (3H, s), 5.44 (1H, s), 7.09-7.25 (3H, m)

質量分析 (m/e): 231 (M^+ +Na)

【0217】下記の化合物[製造例164および165]を製造例163と同様にして得た。

製造例164

4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-メチル-2-ヒドロキシ-3-ブチン

IR (KBr): 3500-3200, 1596, 1498 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.44 (6H, s), 3.86 (3H, s), 7.12 (1H, d, J=8.5Hz), 7.35 (1H, dd, J=8.5および2.1Hz), 7.41 (1H, d, J=2.1Hz)

質量分析 (m/e): 207 (M^+ -OH)

製造例165

4-(3-クロロ-4-エトキシフェニル)-2-メチル-2-ヒドロキシ-3-ブチン

IR (KBr): 3500-3100, 1577, 1498 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.35 (3H, t, J=6.9Hz), 1.44 (6H, s), 4.12 (2H, q, J=6.9Hz), 5.42 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=8.6Hz), 7.31 (1H, dd, J=8.6および2.0Hz), 7.41 (1H, d, J=2.0Hz)

質量分析 (m/e): 261 (M^+ +Na)

【0218】製造例166

窒素雰囲気下で、トリメチルエチルシリラン(0.55 ml)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(68 mg)とヨウ化銅(I)(18 mg)を、1-ベンジルオキシ-4-ヨードベンゼン(1.0 g)のトリエチルアミン(10 ml)中の溶液に室温で順次加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、次に濾過した。真空中で濾液から溶媒を留去し、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)で精製して、1-ベンジルオキシ-4-[2-(トリメチルシリル)エチニル]ベンゼン(1.0 g)を得た。

IR (KBr): 3062, 3033, 2958, 2895, 2154, 1601 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.21 (9H, s), 5.12 (2H, s), 7.00 (2H, dt, J=8.8および2.7Hz), 7.30-7.46 (7H, m)

質量分析 (m/e): 209 (M^+ -TMS)

【0219】下記の化合物を製造例166と同様にして

得た。

製造例167

1-(2-クロロエチルオキシ)-4-[2-(トリメチルシリル)エチニル]ベンゼン

IR (KBr): 3431, 3213, 2960, 2902, 2156, 1604 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.21 (9H, s), 3.91 (2H, t, J=4.7Hz), 4.28 (2H, t, J=4.7Hz), 6.95 (2H, d, J=8.8Hz), 7.40 (2H, d, J=8.8Hz)

質量分析 (m/e): 253 (M^+)

10 【0220】製造例168

2-(ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸メチルエステル(530 mg)を47%臭化水素酸(10 ml)に溶解し、溶液を130°Cで2時間攪拌した。室温まで冷却後、溶液を酢酸エチルと水の混合物に注いだ。混合物を炭酸カリウムで中和し、水層を分離した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、ヘキサン-酢酸エチルを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(396 mg)を得た。

IR (KBr): 1571, 1511 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 6.93 (1H, dt, J=1.4および6.9Hz), 7.18 (1H, d, J=0.6Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.51 (1H, ddd, J=7.9, 4.8および0.7Hz), 7.73 (1H, d, J=8.9Hz), 8.34 (1H, dt, J=8.0および1.9Hz), 8.59 (1H, dd, J=4.8および1.6Hz), 8.75 (1H, dd, J=7.0および0.9Hz), 9.20 (1H, d, J=1.5Hz)

質量分析 (m/e): 196 (M^+)

30 【0221】下記の化合物[製造例169および170]を製造例168と同様にして得た。

製造例169

2-(2-メチルピリジン-5-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 1567, 1509 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.52 (3H, s), 6.91 (1H, dt, J=1.4および6.9Hz), 7.12 (1H, s), 7.20-7.30 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=8.0Hz), 7.70 (1H, dt, J=8.9および1.2Hz), 8.22 (1H, dd, J=8.0および2.3Hz), 8.72 (1H, dd, J=7.0および1.0Hz), 9.06 (1H, d, J=1.7Hz)

質量分析 (m/e): 210 (M^+)

製造例170

2-(4-ヒドロキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 1608, 1509 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 6.78-6.88 (4H, m), 7.13-7.21 (1H, m), 7.62 (1H, d, J=8.8Hz), 7.80 (2H, d, J=8.6Hz), 8.64 (1H, dd, J=6.9および0.8Hz), 9.65 (1H, s)

質量分析 (m/e): 211 (M^+)

50 【0222】製造例171

75

2-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(50mg)のジクロロメタン(2ml)中の溶液に、炭酸カリウム(79mg)とヨウ素(36mg)を加えた。室温で3時間攪拌後、反応混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニル]-3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン(30mg)を得た。

IR (KBr): 3091, 3076, 2962, 2918, 2889 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.38 (6H, s), 5.99 (2H, s), 7.07 (1H, dt, J=6.9および1.2Hz), 7.39-7.45 (1H, m), 7.61 (1H, d, J=8.8Hz), 7.92 (2H, d, J=8.6Hz), 8.23 (2H, d, J=8.6Hz), 8.88 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 478 (M^+)

【0223】下記の化合物を製造例171と同様にして得た。

製造例172

3-ヨード-2-[4-(スルファモイル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3284, 3168, 3093, 3014, 1662, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.06 (1H, td, J=6.8および1.2Hz), 7.37-7.45 (1H, m), 7.46 (2H, s), 7.61 (1H, d, J=8.9Hz), 7.98 (2H, d, J=8.4Hz), 8.13 (2H, d, J=8.4Hz), 8.81 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 400 (M^+)

【0224】製造例173

ジクロロメタン(15ml)中の(ピリジン-3-イル)プロピオン酸メチルエステル(810mg)を、水酸化ナトリウム(800mg)、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム(113mg)とN-アミノピリジウムヨード(1.67g)の水(15ml)中の混合物に0℃で加えた。10分間攪拌後、混合物を室温まで温度上昇させ、3時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水の混合物に注ぎ、1N塩酸で中和した。水層を分離し、有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、ヘキサン-酢酸エチルを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸メチルエステル(558mg)を得た。

IR (KBr): 1706, 1511 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.78 (3H, s), 7.22 (1H, dt, J=1.3および6.9Hz), 7.49-7.55 (1H, m), 7.66 (1H, dt, J=1.0および6.9Hz), 8.10-8.20 (2H, m), 8.66 (1H, dd, J=4.8および1.6Hz), 8.91-8.95 (2H, m)

質量分析 (m/e): 254 (M^+)

76

【0225】下記の化合物[製造例174および175]を製造例173と同様にして得た。

製造例174

2-(2-メチルピリジン-5-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸メチルエステル

IR (KBr): 1706, 1635, 1513 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.55 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.21 (1H, dt, J=1.4および6.9Hz), 7.37 (1H, d, J=8.0Hz), 7.59-7.69 (1H, m), 8.04 (1H, dd, J=8.0および2.3Hz), 8.15 (1H, dt, J=8.9および1.1Hz), 8.78 (2H, d, J=1.7Hz), 8.91 (1H, dt, J=5.9および1.0Hz)

質量分析 (m/e): 268 (M^+)

製造例175

2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸メチルエステル

IR (KBr): 1702, 1619 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.77 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.02 (1H, d, J=8.9Hz), 7.16 (1H, dt, J=1.4および6.9Hz), 7.55-7.65 (1H, m), 7.73 (2H, d, J=8.9Hz), 8.13 (1H, dt, J=8.9および1.2Hz), 8.86 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 283 (M^+)

【0226】製造例176

窒素雰囲気下で、N-プロモスクシンイミド(392mg)を、2-(ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(359mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)中の溶液に室温で加えた。混合物を2時間攪拌し、チオ硫酸ナトリウム水溶液で反応を停止させた。混合物を酢酸エチルと水の混合物に注ぎ、10%炭酸カリウム水溶液で中和した。水層を分離し、有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、酢酸エチル-ヘキサンを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-プロモ-2-(ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(470mg)を得た。

IR (KBr): 1567, 1515 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.08 (1H, dt, J=1.4および6.9Hz), 7.38-7.50 (1H, m), 7.55-7.70 (2H, m), 8.34 (1H, dt, J=7.9および2.2Hz), 8.68 (1H, dd, J=4.8および1.6Hz), 8.83 (1H, dt, J=6.9および0.9Hz), 9.16 (1H, dd, J=2.2および0.7Hz)

質量分析 (m/e): 274, 276 (M^+)

【0227】下記の化合物[製造例177および178]を製造例176と同様にして得た。

製造例177

3-プロモ-2-(2-メチルピリジン-5-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 1565, 1513 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.55 (3H, s), 7.06 (1H, dt, J=1.4および6.9Hz), 7.35-7.45 (2H, m), 7.63 (1H, d, J=

8.9Hz), 8.23 (1H, dd, J=8.1および2.3Hz), 8.81 (1H, d, J=7.0Hz), 9.02 (1H, d, J=2.0Hz)

質量分析 (m/e): 288, 290 (M⁺)

製造例178

3-プロモ-2-(4-ヒドロキシフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 1610, 1515 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 6.90 (1H, d, J=8.7Hz), 6.95-7.05 (1H, 7.32-7.42 (1H, m), 7.57 (1H, d, J=8.8Hz), 7.83 (2H, d, J=8.7Hz), 8.73 (1H, d, J=6.9Hz), 9.79 (1H, br s)

質量分析 (m/e): 289, 291 (M⁺)

【0228】製造例179

4-(2, 5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)ベンゼンホウ素酸(547mg)、2M炭酸ナトリウム水溶液(2.5ml)とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(95mg)を、3-プロモ-2-(ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(448mg)のジオキサン(15ml)中の溶液に順次加えた。混合物を2時間還流し、室温まで冷却した。混合物を酢酸エチルと水の混合物に注ぎ、水層を分離した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、酢酸エチル-ヘキサンを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(ピリジン-3-イル)-3-[4-(2, 5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(462mg)を得た。

IR (KBr): 1590, 1533 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.36 (6H, s), 5.97 (2H, s), 7.07 (1H, dt, J=1.3および6.9Hz), 7.35-7.50 (2H, m), 7.59 (2H, d, J=8.6Hz), 7.73-7.90 (4H, m), 8.60 (1H, d, J=4.8および1.6Hz), 8.63 (1H, d, J=1.6Hz), 8.85 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 429 (M⁺)

【0229】下記の化合物[製造例180~182]を製造例179と同様にして得た。

製造例180

2-(2-メチルピリジン-5-イル)-3-[4-(2, 5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 1598, 1355, 1178 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.36 (6H, s), 2.50 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.05 (1H, dt, J=1.2および6.9Hz), 7.25-7.45 (2H, m), 7.59 (2H, d, J=8.6Hz), 7.65-7.80 (2H, m), 7.79 (2H, d, J=8.6Hz), 8.51 (1H, d, J=1.8Hz), 8.83 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 443 (M⁺)

製造例181

2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-[4-(2, 5

-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 1600, 1394, 1176 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.36 (6H, s), 5.97 (2H, s), 6.77 (2H, d, J=8.6Hz), 6.99 (1H, dt, J=1.2および6.8Hz), 7.25-7.35 (3H, m), 7.57 (2H, d, J=8.6Hz), 7.68 (1H, d, J=8.9Hz), 7.77 (2H, d, J=8.6Hz), 8.76 (1H, d, J=6.9Hz), 9.69 (1H, s)

質量分析 (m/e): 444 (M⁺)

【0230】製造例182

2-(4-エトキシフェニル)-3-[4-(2, 5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 1531, 1357, 1178 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.33 (3H, t, J=6.9Hz), 2.36 (6H, s), 4.04 (2H, q, J=6.9Hz), 5.97 (2H, s), 6.94 (2H, d, J=8.8Hz), 7.00 (1H, dt, J=1.3および6.8Hz), 7.30-7.45 (1H, m), 7.38 (2H, d, J=8.8Hz), 7.57 (2H, d, J=8.6Hz), 7.68 (1H, d, J=8.9Hz), 7.77 (2H, d, J=8.6Hz), 8.77 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 472 (M⁺)

【0231】製造例183

2-(4-アミノフェニル)-3-[4-(2, 5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(100mg)のジクロロメタン(2ml)中の溶液に、ピリジン(37μl)と塩化メタンスルホニル(17μl)を加えた。室温で一晩攪拌後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-[4-(N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]-3-[4-(2, 5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(80mg)を得た。

IR (KBr): 3406, 3379, 3253, 3101, 2966, 2927, 2868, 1722, 1601 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.36 (6H, s), 3.06 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.03 (1H, t, J=6.1Hz), 7.20 (2H, d, J=8.6Hz), 7.31-7.39 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8.6Hz), 7.58 (2H, d, J=8.5Hz), 7.70 (1H, d, J=9.0Hz), 7.78 (2H, d, J=8.5Hz), 8.79 (1H, d, J=7.0Hz), 9.96 (1H, s)

質量分析 (m/e): 521 (M⁺)

【0232】下記の化合物を製造例183と同様にして得た。

製造例184

3-[4-(2, 5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニル]-2-[4-(N-メチルスルホニル-N-メチルアミノ)フェニル]ピラゾロ[1, 5

-a]ピリジン

IR (KBr): 3778, 3456, 3456, 3411, 3381, 3352, 3263, 2968, 2929, 1726, 1666 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.36 (6H, s), 2.98 (3H, s), 3.26 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.05 (1H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 7.32-7.54 (5H, m), 7.61 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.79 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.81 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$)

質量分析 (m/e): 535 (M^+)

【0233】製造例185

2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジンのN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中の懸濁液に、鉱油中40%水素化ナトリウム(20mg)を0℃で攪拌しながら少しずつ加えた。室温で30分間攪拌後、混合物に臭化アリル(43 μ l)を加え、同温で4時間さらに攪拌した。次に反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルとテトラヒドロフランで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(4-アリルオキシフェニル)-3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(153mg)を得た。

IR (KBr): 3082, 2966, 2927, 2877, 1618, 1601 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.36 (6H, s), 4.59 (2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 5.28 (1H, dd, $J=10.5$ および 1.5Hz), 5.41 (1H, d, $J=17.3$ および 1.5Hz), 5.97 (2H, s), 5.98-6.13 (1H, m), 6.96-7.04 (1H, m), 6.98 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.30-7.37 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.77 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$)

質量分析 (m/e): 484 (M^+)

【0234】下記の化合物を製造例185と同様にして得た。

製造例186

3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニル]-2-(4-プロピルオキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3078, 2962, 2931, 2873, 1618, 1603 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.99 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.65-1.99 (2H, s), 2.36 (6H, s), 3.95 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 5.97 (2H, s), 6.95 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.01 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7.29-7.40 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.77 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$)

質量分析 (m/e): 486 (M^+)

【0235】製造例187

3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-(3-ピロリル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(100mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、溶液に鉱油中40%水素化ナトリウム(13mg)を0℃で攪拌しながら加えた。同温で15分間攪拌後、混合物にヨードメタン(37 μ g)を加え、室温で1時間さらに攪拌した。次に反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-[(1-メチル)ピロール-3-イル]-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(80mg)を得た。

IR (KBr): 3113, 3049, 2978, 2943, 2902, 1630 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.28 (3H, s), 3.61 (3H, s), 6.11 (1H, dd, $J=2.6$ および 1.8Hz), 6.71 (1H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 6.88-6.96 (2H, m), 7.21-7.29 (1H, m), 7.53 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.72 (2H, dd, $J=6.8$ および 1.7Hz), 7.98 (2H, dd, $J=6.8$ および 1.7Hz), 8.68 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$)

質量分析 (m/e): 352 (M^+)

【0236】下記の化合物を製造例187と同様にして得た。

製造例188

3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニル]-2-[4-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3059, 3039, 2962, 2931, 1705, 1658, 1631, 1624, 1601 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.35 (6H, s), 3.29 (3H, s), 5.13 (2H, s), 5.97 (2H, s), 5.99-7.04 (1H, m), 7.30-7.39 (6H, m), 7.34 (2H, s), 7.47 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.68-7.73 (1H, m), 7.77 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.80 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$)

質量分析 (m/e): 613 (M^+ +Na)

【0237】製造例189

窒素雰囲気下で、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(105mg)、2,5-ジメチル-1-(4-プロモフェニルスルホニル)ピロール(1.56g)、ヨウ化銅(I)(28mg)とトリエチルアミン(1.4ml)を、4-エチル-2-フルオロアニソール(747mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(15ml)中の溶液に室温で順次加えた。混合物を一夜攪拌し、酢酸エチルと水の混合物に注いだ。混合物を1N塩酸で中和し、水層を分離した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、ヘキサン-酢酸エチルを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2,5-ジメチル-1-[4-(3-フ

ルオロ-4-メトキシフェニル)エチニルベンゼンスルホニル]ピロール(1.46g)を得た。

IR (KBr): 2208, 1359, 1180 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.33 (6H, s), 3.89 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.15-7.55 (3H, m), 7.76 (4H, s)

質量分析 (m/e): 384 (M^+)

【0238】下記の化合物[製造例190~199]を製造例189と同様にして得た。

製造例190

2, 5-ジメチル-1-[4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)エチニルベンゼンスルホニル]ピロール

IR (KBr): 2200, 1587, 1353, 1178 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.33 (6H, s), 3.91 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.22 (1H, d, J=8.7Hz), 7.58 (1H, dd, J=8.7および1.9Hz), 7.70 (1H, d, J=1.9Hz), 7.76 (4H, s)

質量分析 (m/e): 400 (M^+)

製造例191

2, 5-ジメチル-1-[4-(3-クロロ-4-エトキシフェニル)エチニルベンゼンスルホニル]ピロール

IR (KBr): 1587, 1361, 1184 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.37 (3H, t, J=7.0Hz), 2.33 (6H, s), 4.17 (2H, q, J=7.0Hz), 5.98 (2H, s), 7.20 (1H, d, J=8.6Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.6および2.0Hz), 7.69 (1H, d, J=2.0Hz), 7.76 (4H, s)

質量分析 (m/e): 414 (M^+)

【0239】製造例192

2, 5-ジメチル-1-[4-(5-インダニル)エチニルベンゼンスルホニル]ピロール

IR (KBr): 2206, 1357, 1170 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.92-2.15 (2H, m), 2.33 (6H, s), 2.85-2.95 (4H, m), 5.98 (2H, s), 7.29 (1H, d, J=7.9Hz), 7.36 (1H, d, J=7.9Hz), 7.44 (1H, s), 7.75 (4H, s)

質量分析 (m/e): 376 (M^+)

製造例193

2, 5-ジメチル-1-[4-(4-ベンジルオキシフェニル)エチニルフェニルスルホニル]ピロール

IR (KBr): 3064, 3035, 2970, 2933, 2875, 2214 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.33 (6H, s), 5.16 (2H, s), 5.98 (2H, s), 7.04-7.11 (2H, m), 7.33-7.57 (7H, m), 7.7 (4H, s)

質量分析 (m/e): 442 (M^+)

【0240】製造例194

2, 5-ジメチル-1-[4-[4-(2-クロロエチルオキシ)フェニル]エチニルフェニルスルホニル]ピロール

IR (KBr): 2968, 2929, 2866, 2210 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.33 (6H, s), 3.96 (2H, t, J=4.7Hz), 4.32 (2H, t, J=4.7Hz), 5.98 (2H, s), 7.05 (2H, d, J=8.7Hz), 7.55 (2H, d, J=8.7Hz), 7.75 (4H, s)

質量分析 (m/e): 414 (M^+)

製造例195

3-[4-(2, 5-ジメチルピロール-1-イルースルホニル)フェニル]エチニルチオフェン

IR (KBr): 3103, 2970, 2929, 2210, 2206 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.33 (6H, s), 5.98 (2H, s), 7.30 (1H, dd, J=5.0および1.2Hz), 7.69 (1H, dd, J=5.0および2.9Hz), 7.75 (4H, s), 8.01 (1H, dd, J=2.9および1.2Hz)

質量分析 (m/e): 342 (M^+)

【0241】製造例196

2-[4-(2, 5-ジメチルピロール-1-イルースルホニル)フェニル]エチニルチアゾール

IR (KBr): 3467, 3431, 3402, 3136, 3091, 2966, 2929 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.33 (6H, s), 6.00 (2H, s), 7.79 (2H, d, J=8.6Hz), 7.91 (2H, d, J=8.6Hz), 8.02 (2H, d, J=1.2Hz)

質量分析 (m/e): 343 (M^+)

20 製造例197

3-(4-メチルスルホニルフェニル)エチニルフラン

IR (KBr): 3140, 3089, 3006, 2922, 2216 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.25 (3H, s), 6.76 (1H, d, J=1.8Hz), 7.76 (2H, d, J=8.2Hz), 7.83 (1H, d, J=1.5Hz), 7.96 (2H, d, J=8.2Hz), 8.22 (1H, s)

【0242】製造例198

4-[4-(2, 5-ジメチルピロール-1-イルースルホニル)フェニル]エチニル-1-メチルピラゾール

IR (KBr): 3114, 2935, 2796, 2216 cm^{-1}

30 NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.33 (6H, s), 3.87 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.71 (4H, d, J=1.0Hz), 7.75 (1H, s), 8.15 (1H, s)

質量分析 (m/e): 362 (M^+ +Na)

製造例199

4-[4-(2, 5-ジメチルピロール-1-イルースルホニル)フェニル]エチニル-1-トリフェニルメチルピラゾール

IR (KBr): 3059, 3028, 2968, 2925, 2220 cm^{-1}

40 NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.32 (6H, s), 5.97 (2H, s), 7.05-7.09 (6H, m), 7.36-7.39 (9H, m), 7.70 (4H, s), 7.7 (1H, s), 7.96 (1H, s)

質量分析 (m/e): 568 (M^+)

【0243】製造例200

窒素雰囲気下で、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(140mg)とヨウ化銅

(I)(40mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(15ml)中の溶液に、2, 5-ジメチル-1-(4-

エチニルフェニルスルホニル)ピロール(1.04g)、4-ヨードトルエン(1.13g)とトリエチル

50 アミン(1.1ml)を室温で順次加えた。混合物をー

夜攪拌し、酢酸エチルと水の混合物に注いだ。混合物を1 N塩酸で中和し、水層を分離した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒除去後、残留物を、ヘキサン-トルエンを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2, 5-ジメチル-1-[4-(4-メチルフェニル)エチニルフェニルスルホニル]ピロール(930 mg)を得た。

IR (KBr): 2215, 1363, 1176 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.33 (6H, s), 3.34 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.26 (2H, d, J=8.0Hz), 7.49 (2H, d, J=8.0Hz), 7.76 (4H, s)

質量分析 (m/e): 350 (M^+)

【0244】下記の化合物[製造例201~214]を製造例200と同様にして得た。

製造例201

2, 5-ジメチル-1-[4-(4-クロロフェニル)エチニルフェニルスルホニル]ピロール

IR (KBr): 2219, 1357, 1176 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.33 (6H, s), 5.98 (2H, s), 7.53 (2H, d, J=8.7Hz), 7.63 (2H, d, J=8.6Hz), 7.87 (4H, s)

質量分析 (m/e): 370 (M^+)

製造例202

2, 5-ジメチル-1-[4-(4-ジフルオロメトキシフェニル)エチニルフェニルスルホニル]ピロール

IR (KBr): 2219, 1508, 1359, 1178 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.33 (6H, s), 5.98 (2H, s), 7.26 (2H, d, J=8.6Hz), 7.34 (2H, t, J=73.5Hz), 7.67 (2H, d, J=8.6Hz), 7.78 (4H, s)

質量分析 (m/e): 402 (M^+)

【0245】製造例203

2, 5-ジメチル-1-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)エチニルフェニルスルホニル]ピロール

IR (KBr): 2221, 1509, 1363, 1176 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.33 (6H, s), 5.99 (2H, s), 7.46 (2H, d, J=8.0Hz), 7.70-7.85 (6H, m)

質量分析 (m/e): 420 (M^+)

製造例204

1-[4-(ピリジン-2-イル)エチニルフェニルスルホニル]-2, 5-ジメチルピロール

IR (KBr): 3059, 2966, 2927, 1587 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.34 (6H, s), 5.99 (2H, s), 7.44-7.50 (1H, m), 7.69-7.76 (1H, m), 7.81-7.94 (5H, m), 7.62-8.65 (1H, m)

質量分析 (m/e): 337 (M^+)

【0246】製造例205

1-[4-(2-クロロピリジン-5-イル)エチニルフェニルスルホニル]-2, 5-ジメチルピロール

IR (KBr): 3086, 3057, 2962, 2931 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.33 (6H, s), 5.99 (2H, s), 7.64 (1H, d, J=8.3Hz), 7.79 (2H, d, J=8.9Hz), 7.85 (2H, d, J=8.9Hz), 8.10 (1H, dd, J=8.3および2.4Hz), 8.67 (1H, d, J=2.4Hz)

質量分析 (m/e): 371, 372, 373 (M^+)

製造例206

1-[4-(4-カルバモイルフェニル)エチニルフェニルスルホニル]-2, 5-ジメチルピロール

IR (KBr): 3394, 3357, 3288, 3192, 2970, 2929, 1658, 1608 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.34 (6H, s), 5.99 (2H, s), 7.51 (1H, br), 7.68 (2H, d, J=8.3Hz), 7.80 (4H, d, J=2.7Hz), 7.94 (2H, d, J=8.3Hz), 8.09 (1H, br)

質量分析 (m/e): 379 (M^+)

【0247】製造例207

2, 5-ジメチル-1-[4-(4-ブロモフェニル)エチニルフェニルスルホニル]ピロール

IR (KBr): 3076, 2962, 2925, 2216 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.34 (6H, s), 5.99 (2H, s), 7.37 (2H, dd, J=6.7および1.7Hz), 7.55 (2H, dd, J=6.7および1.7Hz), 7.79 (4H, d, J=0.7Hz)

質量分析 (m/e): 414, 416 (M^+)

製造例208

2-(4-ブロモフェニル)-3-[4-(2, 5-ジメチルピロール-1-イル-スルホニル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3084, 2966, 2924, 1628 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.37 (6H, s), 5.98 (2H, s), 7.06 (1H, t, J=6.9Hz), 7.32-7.40 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8.4Hz), 7.58 (2H, d, J=6.6Hz), 7.62 (2H, d, J=6.6Hz), 7.72 (1H, d, J=8.9Hz), 7.79 (2H, d, J=8.4Hz), 8.81 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 506, 508 (M^+)

【0248】製造例209

1-[4-(4-ニトロフェニル)エチニルフェニルスルホニル]-2, 5-ジメチルピロール

IR (KBr): 3093, 2976, 2933, 2852, 2443, 2218, 1934 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.34 (6H, s), 5.99 (2H, s), 7.78-7.90 (6H, m), 8.30 (2H, d, J=8.9Hz)

質量分析 (m/e): 381 (M^+)

製造例210

1-[4-(4-アセチルフェニル)エチニルフェニルスルホニル]-2, 5-ジメチルピロール

IR (KBr): 2964, 2929, 2220, 1680, 1647 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.34 (6H, s), 2.61 (3H, s), 5.99 (2H, s), 7.73-7.87 (6H, m), 8.02 (2H, d, J=8.3Hz)

質量分析 (m/e): 378 (M^+)

【0249】製造例211

4-[3-(4-ブロモフェニル)エチニル]メチルス

ルホニルベンゼン

IR (KBr): 3093, 3062, 3010, 2970, 2922, 2210 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.26 (3H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.68 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.83 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.98 (2H, d, $J=8.2$ Hz)

質量分析 (m/e): 335, 337 (M^+)

製造例 212

2-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニルエチニル]チオフェン

IR (KBr): 3091, 2966, 2929, 2200 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.33 (6H, s), 5.99 (2H, s), 7.17 (1H, dd, $J=5.1$ および3.7 Hz), 7.52 (1H, dd, $J=3.7$ および1.0 Hz), 7.75 (1H, dd, $J=5.1$ および1.0 Hz), 7.77 (4H, s)

質量分析 (m/e): 342 (M^+)

【0250】製造例 213

3-(4-メチルスルホニルフェニルエチニル)-1-トリイソプロピルシリルピロール

IR (KBr): 2952, 2894, 2866, 2210, 1595 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.02 (18H, d, $J=7.4$ Hz), 1.41-1.58 (3H, m), 3.25 (3H, s), 6.32-6.37 (1H, m), 6.42-6.43 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.91 (2H, d, $J=8.4$ Hz)

質量分析 (m/e): 402 (M^+)

製造例 214

3-[4-[N,N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル]フェニル]-2-ヒドロキシメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3344, 3076, 3047, 2999, 2927, 2837, 1666, 1601 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.33 (6H, s), 4.26 (4H, s), 4.68 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 5.49 (1H, t, $J=5.3$ Hz), 6.79 (4H, d, $J=8.7$ Hz), 7.02 (4H, d, $J=8.7$ Hz), 6.99-7.04 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 7.89 (4H, d, $J=3.6$ Hz), 8.75 (1H, d, $J=7.0$ Hz)

質量分析 (m/e): 544 (M^+)

【0251】製造例 215

N-アミノピリジウムヨージド (846 mg)、炭酸カリウム (1.05 g)、酸化水銀 (II) (赤) (160 mg) を、2,5-ジメチル-1-[4-(4-メチルフェニル)エチニルフェニルスルホニル]ピロール (890 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 中の溶液に室温で順次加えた。混合物を50℃で一晩攪拌した。室温まで冷却後、混合物を酢酸エチルと水の混合物に注いだ。混合物を1N塩酸で中和し、水層を分離した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、ヘキサノン酢酸エチルを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(4-メチルフェニル)-3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イ

ル-スルホニル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン (701 mg) を得た。

IR (KBr): 1531, 1357, 1178 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.33 (3H, s), 2.36 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.01 (1H, dt, $J=1.2$ および6.8 Hz), 7.20 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.3-7.4 (3H, m), 7.56 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.77 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.84 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

質量分析 (m/e): 442 (M^+)

10 【0252】下記の化合物[製造例216~236]を製造例215と同様にして得た。

製造例 216

2-(4-クロロフェニル)-3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 1592, 1529, 1357, 1174 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.36 (6H, s), 5.97 (2H, s), 7.05 (1H, dt, $J=1.2$ および6.9 Hz), 7.3-7.4 (1H, m), 7.48 (4H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.79 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.81 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

質量分析 (m/e): 462 (M^+)

製造例 217

2-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 1533, 1359, 1178 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.36 (6H, s), 5.97 (2H, s), 7.04 (1H, dt, $J=1.2$ および6.9 Hz), 7.21 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.31 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.30-7.40 (1H, m), 7.52 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.70 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.78 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.80 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

質量分析 (m/e): 494 (M^+)

【0253】製造例 218

2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 1533, 1359, 1176 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.36 (6H, s), 5.97 (2H, s), 7.05 (1H, dt, $J=1.1$ および6.8 Hz), 7.30-7.45 (3H, m), 7.5-7.65 (4H, m), 7.72 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.79 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.82 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

質量分析 (m/e): 512 (M^+)

製造例 219

2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 1533, 1357, 1178 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.36 (6H, s), 3.86 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.02 (1H, dt, $J=1.3$ および6.8 Hz), 7.14-7.3

0 (3H, m), 7.30-7.38 (1H, m), 7.59 (2H, d, J=8.6Hz), 7.68 (2H, d, J=8.9Hz), 7.79 (2H, d, J=8.6Hz), 8.78 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 476 (M⁺)

【0254】製造例220

2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル-スルホニル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 1598, 1529, 1355, 1178 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.36 (6H, s), 3.88 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.01 (1H, dt, J=1.2および6.8Hz), 7.18 (1H, d, J=8.7Hz), 7.30-7.50 (2H, m), 7.59 (2H, d, J=8.6Hz), 7.65-7.75 (2H, m), 7.78 (2H, d, J=8.6Hz), 8.78 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 492 (M⁺)

製造例221

2-(3-クロロ-4-エトキシフェニル)-3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル-スルホニル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 1598, 1529, 1357, 1176 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.37 (3H, t, J=6.9Hz), 2.36 (6H, s), 4.14 (2H, q, J=6.9Hz), 5.97 (2H, s), 7.03 (1H, dt, J=1.2および6.8Hz), 7.15 (1H, d, J=8.6Hz), 7.25-7.40 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=2.0Hz), 7.59 (2H, d, J=8.6Hz), 7.69 (1H, d, J=8.9Hz), 7.78 (2H, d, J=8.6Hz), 8.78 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 492 (M⁺)

【0255】製造例222

2-(5-インダニル)-3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル-スルホニル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 1594, 1531, 1355, 1180 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.95-2.15 (2H, m), 2.35 (6H, s), 2.75-2.95 (4H, m), 5.97 (2H, s), 7.01 (1H, dt, J=1.2および6.8Hz), 7.15-7.40 (4H, m), 7.25-7.40 (2H, m), 7.56 (2H, d, J=8.5Hz), 7.69 (1H, d, J=8.9Hz), 7.76 (2H, d, J=8.6Hz), 8.78 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 468 (M⁺)

製造例223

2-(2-クロロピリジン-5-イル)-3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル-スルホニル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3429, 3087, 3053, 2979, 2966, 2931, 1734, 1630 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.37 (6H, s), 5.98 (2H, s), 7.09 (1H, t, J=6.9Hz), 7.36-7.58 (1H, m), 7.58-7.64 (3H, m), 7.77 (1H, d, J=8.9Hz), 7.81 (2H, d, J=8.4Hz), 7.91 (1H, dd, J=8.3および2.4Hz), 8.49 (1H, d, J=2.4Hz), 8.86 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 463 (M⁺)

【0256】製造例224

2-(4-カルバモイルフェニル)-3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル-スルホニル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3469, 3332, 3286, 3194, 2968, 2927, 1662, 1620, 1603 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.36 (6H, s), 5.98 (2H, s), 7.06 (1H, t, J=6.9Hz), 7.34-7.42 (2H, m), 7.52-7.61 (4H, m), 7.72-7.77 (1H, m), 7.79 (2H, d, J=8.4Hz), 7.89 (2H, d, J=8.4Hz), 8.03 (1H, br), 8.83 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 471 (M⁺)

製造例225

2-[4-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]-3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル-スルホニル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3037, 2962, 2929, 1705, 1626 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.36 (6H, s), 5.17 (2H, s), 5.97 (2H, s), 6.99-7.05 (1H, m), 7.35-7.59 (12H, m), 7.68-7.79 (3H, m), 8.78 (1H, d, J=6.7Hz), 9.93 (1H, s)

質量分析 (m/e): 577 (M⁺)

【0257】製造例226

2-(4-アセチルフェニル)-3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル-スルホニル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3086, 2968, 2925, 1678, 1631, 1601 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.36 (6H, s), 2.60 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.04-7.11 (1H, m), 7.33-7.42 (1H, m), 7.59 (2H, d, J=5.9Hz), 7.63 (2H, d, J=5.6Hz), 7.72-7.81 (1H, m), 7.79 (2H, d, J=8.5Hz), 7.98 (2H, d, J=8.5Hz), 8.84 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 470 (M⁺)

製造例227

2-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル-スルホニル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3059, 3035, 2964, 2927, 2893, 2870, 1618, 1601 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.36 (6H, s), 5.12 (2H, s), 5.97 (2H, s), 6.98-7.07 (1H, m), 7.05 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.49 (8H, m), 7.58 (2H, d, J=8.4Hz), 7.69 (1H, d, J=9.0Hz), 7.77 (2H, d, J=8.5Hz), 8.78 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 534 (M⁺)

【0258】製造例228

2-[4-(2-クロロエチルオキシ)フェニル]-3-[4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル-スルホニル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3084, 3049, 2968, 2927, 2862, 1734, 1618 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.37 (6H, s), 3.96 (2H, t, $J=4.7$ Hz), 4.29 (2H, t, $J=4.7$ Hz), 5.97 (2H, s), 6.98-7.05 (1H, m), 7.00 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.30-7.38 (1H, m), 7.40 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.78 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.78 (1H, d, $J=7.0$ Hz)

質量分析 (m/e): 506 (M^+)

製造例229

2-(4-ブロモフェニル)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3068, 3028, 2924, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.33 (3H, s), 7.06 (1H, t, $J=6.8$ Hz), 7.34-7.44 (1H, m), 7.55-7.74 (7H, m), 7.98 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.83 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

質量分析 (m/e): 427, 429 (M^+)

【0259】製造例230

3-[4-(2, 5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニル]-2-(チオフェン-2-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3095, 2962, 2924, 1631 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.38 (6H, s), 5.99 (2H, s), 6.99-7.08 (3H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.57-7.63 (2H, m), 7.72 (2H, dd, $J=6.7$ および 1.9 Hz), 7.84 (2H, dd, $J=6.7$ および 1.9 Hz), 8.78 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

質量分析 (m/e): 434 (M^+)

製造例231

3-[4-(2, 5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニル]-2-(チオフェン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3097, 3039, 3014, 2962, 2924, 2879, 1631 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.37 (6H, s), 5.98 (2H, s), 7.00-7.04 (1H, m), 7.15-7.18 (1H, m), 7.29-7.38 (1H, m), 7.60-7.67 (5H, s), 7.81 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.78 (1H, d, $J=7.0$ Hz)

質量分析 (m/e): 434 (M^+)

【0260】製造例232

3-[4-(2, 5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニル]-2-(チアゾール-2-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3082, 2966, 2925, 1628 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.39 (6H, s), 5.99 (2H, s), 7.12 (1H, t, $J=6.5$ Hz), 7.35-7.43 (1H, m), 7.70-7.78 (1H, m), 7.83-7.90 (6H, m), 8.86 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

質量分析 (m/e): 435 (M^+)

製造例233

3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-(3-フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3431, 3400, 3076, 3033, 2968, 2925, 1724, 1633 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.29 (3H, s), 6.62 (1H, t, $J=0.9$ Hz), 7.00-7.06 (1H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.70-7.77 (3H, m), 7.85 (1H, t, $J=0.7$ Hz), 8.01 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.77 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

質量分析 (m/e): 339 (M^+)

【0261】製造例234

2-[1-(4-メチルフェニルスルホニル)ピロール-3-イル]-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3396, 3136, 3059, 2962, 2927, 2879, 1631 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.40 (3H, s), 3.27 (3H, s), 6.44 (1H, dd, $J=3.2$ および 1.6 Hz), 7.00 (1H, td, $J=7.0$ および 1.3 Hz), 7.34-7.49 (5H, m), 7.58-7.65 (3H, m), 7.85 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.97 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.73 (1H, d, $J=7.0$ Hz)

質量分析 (m/e): 492 (M^+)

製造例235

3-[4-(2, 5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニル]-2-[(1-メチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3113, 2958, 2927, 1631 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.38 (6H, s), 3.85 (3H, s), 5.99 (2H, s), 6.95-7.02 (1H, m), 7.27-7.35 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.70 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.82 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.88 (1H, s), 8.73 (1H, d, $J=7.0$ Hz)

質量分析 (m/e): 432 (M^+)

【0262】製造例236

3-[4-(2, 5-ジメチルピロール-1-イルスルホニル)フェニル]-2-[(1-トリフェニルメチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3060, 2966, 2927, 2860, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.36 (6H, s), 5.99 (2H, s), 6.92-7.07 (7H, m), 7.33-7.36 (10H, m), 7.56-7.66 (4H, m), 7.75 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.91 (1H, s), 8.73 (1H, d, $J=7.0$ Hz)

質量分析 (m/e): 682 (M^+ +Na)

【0263】実施例1

窒素雰囲気下で、m-クロロ過安息香酸 (351 mg) を、2-(3-クロロフェニル)-3-(4-メチルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (286 mg) のジクロロメタン (20 ml) 中の溶液に氷冷下で加えた。混合物を30分間攪拌し、チオ硫酸ナトリウム水溶液で反応を停止させた。水層を分離し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄し、硫酸

マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、(トルエン-酢酸エチル)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(3-クロロフェニル)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(281mg)を得た。

IR (KBr): 1533, 1288, 1153 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.27 (3H, s), 7.07 (1H, dt, J=1.2および6.8 Hz), 7.3-7.52 (4H, m), 7.55-7.65 (3H, m), 7.71 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.97 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.83 (1H, d, J=6.9 Hz)

質量分析 (m/e): 383 (M^+)

【0264】下記の化合物[実施例2~10]を実施例1と同様にして得た。

実施例2

3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-フェニル-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 1598, 1550, 1311, 1178 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.28 (3H, s), 7.40-7.60 (6H, m), 7.62 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.86 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.98 (2H, d, J=8.4 Hz), 9.50 (1H, s)

質量分析 (m/e): 417 (M^+)

m.p.: 202-204°C

実施例3

2-ヘキシル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 1533, 1305, 1149 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.81 (3H, t, J=6.7 Hz), 1.15-1.4 (6H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 2.89 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.27 (3H, s), 6.92 (1H, dt, J=1.3および6.8 Hz), 7.30 (1H, ddd, J=8.9, 6.7および1.0 Hz), 7.63 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.01 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.70 (1H, d, J=6.9 Hz)

質量分析 (m/e): 379.2 (M^+ Na)⁺

【0265】実施例4

2-シクロヘキシル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 1535, 1305, 1147 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.20-2.0 (10H, m), 2.8-3.0 (1H, m), 3.28 (3H, s), 6.93 (1H, t, J=5.6 Hz), 7.20-7.35 (1H, m), 7.63 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.70 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.02 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.70 (1H, d, J=6.9 Hz)

質量分析 (m/e): 355 (M^+)

実施例5

6-ヒドロキシメチル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3401, 1594, 1307, 1151 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.27 (3H, s), 4.57 (2H, d, J=5.6

Hz), 5.44 (1H, t, J=5.7 Hz), 7.3-7.62 (8H, m), 7.69 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.94 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.67 (1H, s)

質量分析 (m/e): 379 (M^+)

【0266】実施例6

2-(3-メトキシフェニル)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3467, 3433, 3086, 3030, 3003, 2662, 2914, 2837, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.27 (3H, s), 3.70 (3H, s), 6.94-7.08 (4H, m), 7.32 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.39 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.70 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.96 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.82 (1H, d, J=6.9 Hz)

質量分析 (m/e): 379 (M^+)

実施例7

2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3076, 3033, 2920, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.27 (3H, s), 7.05 (1H, t, J=6.4 Hz), 7.22-7.41 (3H, m), 7.51-7.61 (4H, m), 7.71 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.96 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.81 (1H, d, J=6.9 Hz)

質量分析 (m/e): 367 (M^+)

【0267】実施例8

2-(2-フルオロフェニル)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3462, 3415, 3072, 3033, 1628 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.24 (3H, s), 7.09 (1H, td, J=6.9および1.3 Hz), 7.26-7.61 (7H, m), 7.82-7.92 (3H, m), 8.85 (1H, d, J=6.9 Hz)

質量分析 (m/e): 367 (M^+)

実施例9

2-(4-シアノフェニル)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3072, 3026, 2924, 2224, 1624 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.28 (3H, s), 7.10 (1H, td, J=6.9および1.3 Hz), 7.41 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.61 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.67-7.75 (3H, m), 7.90 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.98 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.85 (1H, d, J=7.0 Hz)

質量分析 (m/e): 374 (M^+)

【0268】実施例10

3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-(4-ニトロフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3464, 3429, 3084, 3018, 2925, 2846, 1631 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.28 (3H, s), 7.12 (1H, td, J=6.9 Hz), 7.38-7.45 (1H, m), 7.63 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.72-7.81 (3H, m), 7.99 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.29 (2H, d, J=8.9 Hz), 8.87 (1H, d, J=7.0 Hz)

質量分析 (m/e): 394 (M^+)

【0269】実施例11

N-アミノピリジウムヨージド(1.06g)、炭酸カリウム(1.1g)と酸化水銀(II)(赤)(55mg)を、1-フェニルエチニル-4-メチルスルホニルベンゼン(1.02g)のN,N-ジメチルホルムアミド(25ml)中の溶液に室温で順次加えた。混合物を50℃で一夜攪拌した。室温まで冷却後、混合物を酢酸エチルと水の混合物に注いだ。混合物を1N塩酸で中和し、水層を分離した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、(n-ヘキサン-酢酸エチル)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(473mg)を得た。

IR (KBr): 1592, 1525, 1307, 1153 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.27 (3H, s), 7.04 (1H, dt, J=1.3および6.9Hz), 7.3-7.6 (8H, m), 7.71 (1H, d, J=8.9Hz), 7.94 (1H, d, J=8.4Hz), 8.82 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 349 (M^+)

【0270】下記の化合物【実施例12~18】を実施例11と同様にして得た。

実施例12

3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 1600, 1529, 1307, 1151 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.29 (3H, s), 7.10 (1H, dt, J=1.1および6.8Hz), 7.34-7.46 (1H, m), 7.49 (2H, dd, J=6.0および1.5Hz), 7.63 (2H, d, J=8.3Hz), 7.73-7.81 (2H, m), 7.99 (2H, dd, J=8.4および2.4Hz), 8.62 (2H, dd, J=6.0および1.5Hz), 8.86 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 350 (M^+)

実施例13

3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-(ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 1594, 1531, 1305, 1149 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.28 (3H, s), 7.08 (1H, dt, J=1.2および6.8Hz), 7.36-7.50 (2H, m), 7.61 (2H, d, J=8.4Hz), 7.74 (1H, d, J=8.9Hz), 7.90 (1H, dt, J=7.9および1.8Hz), 7.97 (2H, d, J=8.4Hz), 8.60 (1H, dd, J=4.7および1.4Hz), 8.68 (1H, d, J=1.5Hz), 8.86 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 350 (M^+)

【0271】実施例14

2-(5-メチルピリジン-2-イル)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 1309, 1149 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.33 (3H, s), 3.26 (3H, s), 7.06 (1H, dt, J=1.2および6.9Hz), 7.37 (1H, t, J=6.8Hz), 7.62 (2H, d, J=8.5Hz), 7.70-7.85 (3H, m), 7.91 (2

H, d, J=8.4Hz), 8.35 (1H, s), 8.82 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 364 (M^+)

実施例15

3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3099, 2993, 2908, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.25 (3H, s), 7.04 (1H, t, J=6.1Hz), 7.40-7.48 (1H, m), 7.98 (4H, s), 8.10 (1H, d, J=9.0Hz), 8.56 (1H, s), 8.81 (1H, d, J=7.0Hz)

10 質量分析 (m/e): 273 (M^+)

【0272】実施例16

2-(4-メチルフェニル)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3072, 3005, 2918, 1626 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.34 (3H, s), 3.27 (3H, s), 7.03 (1H, td, J=6.9および1.3Hz), 7.22 (2H, d, J=8.0Hz), 7.32-7.39 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.0Hz), 7.58 (2H, d, J=8.5Hz), 7.70 (1H, d, J=8.9Hz), 7.94 (2H, d, J=8.5Hz), 8.80 (2H, d, J=6.9Hz)

20 質量分析 (m/e): 363 (M^+)

実施例17

2-(4-イソプロピルフェニル)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3072, 3030, 2960, 2927, 2871, 1631 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.22 (6H, d, J=6.9Hz), 2.84-2.98 (1H, m), 3.28 (3H, s), 7.02 (1H, t, J=6.0Hz), 7.28 (2H, d, J=8.2Hz), 7.37 (1H, d, J=5.8Hz), 7.46 (2H, d, J=8.2Hz), 7.61 (2H, d, J=8.5Hz), 7.68 (1H, d, J=8.9Hz), 7.96 (2H, d, J=8.5Hz), 8.80 (1H, d, J=6.9Hz)

30 質量分析 (m/e): 391 (M^+)

【0273】実施例18

3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-(ピリジン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 1348, 1155 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.26 (3H, s), 7.08 (1H, dt, J=1.2および6.9Hz), 7.35-7.45 (2H, m), 7.64 (2H, dd, J=6.7および1.9Hz), 7.73 (1H, d, J=8.9Hz), 7.89-7.95 (4H, m), 8.50 (1H, dt, J=4.8および1.4Hz), 8.83 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 350 (M^+)

【0274】実施例19

窒素雰囲気下で、2-フェニル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(200mg)のテトラヒドロフラン(THF)(10ml)中の攪拌溶液に、塩化n-プロピルマグネシウム(ジエチルエーテル中2.0M)(0.7ml)を0℃で加えた。溶液を室温まで加温させ、次に30分間攪拌した。0℃まで冷却後、トリエチルボラン(THF中1.0M)(1.8ml)を加え、反応混合物を72時

間還流した。0℃まで冷却後、上記混合物に、酢酸ナトリウム(440mg)、水(2ml)とヒドロキシアミン-O-スルホン酸(520mg)を加え、室温でさらに6時間攪拌した。真空中で大部分の溶媒を除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、(トルエン-酢酸エチル)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-フェニル-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(68mg)を得た。

IR (KBr): 3303, 1594, 1535, 1328, 1155 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.03 (1H, dt, J=1.3および6.9Hz), 7.3-7.55 (8H, m), 7.68 (1H, d, J=8.9Hz), 7.85 (2H, d, J=8.4Hz), 8.80 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 350 (M^+)

【0275】下記の化合物[実施例20~24]を実施例19と同様にして得た。

実施例20

2-(ピリジン-4-イル)-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 1600, 1527, 1321, 1157 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.09 (1H, dt, J=1.2および6.8Hz), 7.3-7.5 (5H, m), 7.70 (2H, d, J=8.5Hz), 7.78 (1H, d, J=8.9Hz), 7.87 (2H, d, J=8.5Hz), 8.60 (2H, br s), 8.85 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 351 (M^+)

実施例21

2-フェニル-3-(4-スルファモイルフェニル)-6-トリフルオロメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 1348, 1162 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.40-7.60 (8H, m), 7.55 (2H, d, J=8.6Hz), 7.86 (1H, t, J=10.9Hz), 7.88 (2H, d, J=8.5Hz), 9.48 (1H, s)

質量分析 (m/e): 418 (M^+)

m.p.: 218-219℃

【0276】実施例22

2-n-ヘキシル-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 1535, 1332, 1159 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.82 (3H, t, J=6.8Hz), 1.15-1.4 (6H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 2.87 (2H, t, J=7.4Hz), 6.90 (1H, dt, J=1.3および6.8Hz), 7.20-7.40 (1H, m), 7.60-7.70 (3H, m), 7.92 (2H, d, J=8.4Hz), 8.68 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 358 ($M+H$)⁺

実施例23

3-(4-フルオロフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3303, 3170, 3072, 1631 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.03 (1H, t, J=6.4Hz), 7.25-7.41 (7H, m), 7.59 (1H, d, J=9.0Hz), 7.68 (2H, d, J=8.5Hz), 7.82 (2H, d, J=8.5Hz), 8.80 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 368 (M^+)

【0277】実施例24

3-フェニル-2-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3309, 3269, 3242, 3109, 3070, 1631 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.02 (1H, t, J=6.2Hz), 7.27-7.50 (8H, m), 7.60 (1H, d, J=8.9Hz), 7.69 (2H, d, J=8.4Hz), 7.81 (2H, d, J=8.4Hz), 8.80 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 350 (M^+)

【0278】実施例25

4-(メチルチオ)ベンゼンホウ素酸(126mg)、2M炭酸ナトリウム水溶液(0.56ml)とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(57mg)を、3-プロモ-2-フェニル-4-トリフルオロメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(170mg)のジ

オキサン(10ml)中の溶液に順次加えた。混合物を8時間還流し、室温まで冷却した。次に混合物を酢酸エチルと水の混合物に注ぎ、水層を分離した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、ジクロロメタンを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-(4-メチルチオフェニル)-2-フェニル-4-トリフルオロメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジンを得た。窒素雰囲気下で、m-クロロ過安息香酸(246mg)を、3-(4-メチルチオフェニル)-2-フェニル-4-トリフルオロメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジンのジクロロメタン(10ml)中の溶液に氷冷下で加えた。混合物を30分間攪拌し、チオ硫酸ナトリウム水溶液で反応を停止させた。水層を分離し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、(トルエン-酢酸エチル)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-フェニル-4-トリフルオロメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(36mg)を得た。

IR (KBr): 1598, 1550, 1311, 1178 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.28 (3H, s), 7.13 (1H, t, J=7.0Hz), 7.25-7.40 (5H, m), 7.59 (2H, d, J=8.1Hz), 7.81 (1H, d, J=7.2Hz), 7.95 (2H, d, J=8.3Hz), 9.12 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 417 (M^+)

【0279】下記の化合物[実施例26~34]を実施例25と同様にして得た。

実施例26

2-(4-メトキシフェニル)-3-(4-メチルスル

ホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3086, 3055, 3012, 2925, 2841, 1620, 1603 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.27 (3H, s), 3.79 (3H, s), 6.96-7.05 (3H, m), 7.31-7.39 (1H, m), 7.45 (2H, d, J=8.8Hz), 7.60 (2H, d, J=8.5Hz), 7.68 (1H, d, J=8.9Hz), 7.95 (2H, d, J=8.5Hz), 8.79 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 379 (M^+)

実施例 27

2-(3-フルオロフェニル)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3078, 3043, 3012, 2924, 1628, 1622 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.28 (3H, s), 7.07 (1H, td, J=6.9および1.3Hz), 7.22-7.48 (5H, m), 7.61 (2H, d, J=8.5Hz), 7.72 (1H, d, J=8.9Hz), 7.97 (2H, d, J=8.5Hz), 8.83 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 367 (M^+)

【0280】実施例 28

5-メチル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3483, 3464, 3427, 3049, 2970, 2924 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.38 (3H, s), 3.27 (3H, s), 6.89 (1H, dd, J=7.1および1.8Hz), 7.38-7.43 (3H, m), 7.48-7.55 (3H, m), 7.57 (2H, d, J=8.5Hz), 7.93 (2H, d, J=8.5Hz), 8.70 (1H, d, J=7.1Hz)

質量分析 (m/e): 363 (M^+)

実施例 29

3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-カルボン酸エチル

IR (KBr): 3448, 3417, 3057, 2993, 2925, 1716 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 3.30 (3H, s), 4.37 (2H, q, J=7.1Hz), 7.39-7.45 (4H, m), 7.51-7.54 (2H, m), 7.65 (2H, d, J=8.5Hz), 8.02 (2H, d, J=8.5Hz), 8.15 (1H, d, J=0.9Hz), 8.94 (1H, d, J=6.4Hz)

質量分析 (m/e): 421 (M^+)

【0281】実施例 30

5-ヒドロキシメチル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3400, 3292, 3062, 2925, 1639 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.28 (3H, s), 4.58 (2H, d, J=5.6Hz), 5.48 (1H, t, J=5.6Hz), 6.95 (1H, dd, J=7.2および1.6Hz), 7.39-7.42 (3H, m), 7.50-7.52 (3H, m), 7.57 (2H, d, J=8.4Hz), 7.96 (2H, d, J=8.4Hz), 8.75 (1H, d, J=7.2Hz)

質量分析 (m/e): 379 (M^+)

実施例 31

4-メチル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)-

2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3099, 3059, 2964, 1628 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.01 (3H, s), 3.49 (3H, s), 6.90 (1H, t, J=6.9Hz), 7.04 (1H, d, J=6.9Hz), 7.29-7.40 (5H, m), 7.65 (2H, d, J=8.3Hz), 7.94 (2H, d, J=8.3Hz), 8.65 (1H, d, J=6.7Hz)

質量分析 (m/e): 363 (M^+)

【0282】実施例 32

3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-カルボン酸エチル

IR (KBr): 3446, 3076, 3016, 2987, 2931, 1720 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.80 (3H, t, J=7.1Hz), 3.26 (3H, s), 3.61 (2H, q, J=7.1Hz), 7.11 (1H, t, J=7.0Hz), 7.37 (5H, s), 7.42 (2H, d, J=8.4Hz), 7.72 (1H, d, J=6.1Hz), 7.92 (2H, d, J=8.4Hz), 9.02 (1H, d, J=6.0Hz)

質量分析 (m/e): 421 (M^+)

実施例 33

7-ヒドロキシメチル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3572, 3404, 3062, 3022, 2922, 1631 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.27 (3H, s), 5.02 (2H, d, J=5.8Hz), 5.80 (1H, t, J=5.8Hz), 7.13 (1H, d, J=5.9Hz), 7.40-7.68 (9H, m), 7.95 (2H, d, J=8.4Hz)

質量分析 (m/e): 379 (M^+)

【0283】実施例 34

2-(4-クロロフェニル)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3086, 3055, 3012, 2925, 2841, 1620, 1603 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.27 (3H, s), 3.79 (3H, s), 6.96-7.05 (3H, m), 7.31-7.39 (1H, m), 7.45 (2H, d, J=8.8Hz), 7.60 (2H, d, J=8.5Hz), 7.68 (1H, d, J=8.9Hz), 7.95 (2H, d, J=8.5Hz), 8.79 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 379 (M^+)

【0284】実施例 35

4-(メチルチオ)ベンゼンホウ酸 (252 mg)、炭酸カリウム (276 mg) とジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (115 mg) を、3-ヨード-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル (378 mg) のトルエン (35 ml) 中の溶液に順次加えた。混合物を8時間還流し、室温まで冷却した。次に混合物を酢酸エチルと水の混合物に注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液で pH 12 に調整して塩基性とした。水層分離後、有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒除去後、残留物を、ジクロロメタンを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3

-(4-メチルチオフェニル)-2-フェニルピラゾロ
[1, 5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルを得
た。生成物をジクロロメタン(10ml)に溶解し、上
記溶液にm-クロロ過安息香酸(246mg)を氷冷下
で加えた。混合物を30分間攪拌し、チオ硫酸ナトリウ
ム水溶液で反応を停止させた。水層を分離し、有機層を
飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄し、硫酸
マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、(ト
ルエン-酢酸エチル)を溶離溶媒として用いるシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-(4-メ
チルスルホニルフェニル)-2-フェニルピラゾロ
[1, 5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル(17
1mg)を得た。

IR (KBr): 1722, 1594, 1307, 1149 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.28 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.4-
7.6 (5H, m), 7.59 (2H, d, J=8.4Hz), 7.73 (2H, t, J=
1.7Hz), 7.97 (2H, d, J=8.4Hz), 9.31 (1H, s)

質量分析 (m/e): 407 (M^+)

【0285】下記の化合物を実施例35と同様にして得
た。

実施例36

2-(2-メトキシフェニル)-3-(4-メチルスル
ホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3049, 3005, 2956, 2835, 1633, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.20 (3H, s), 3.30 (3H, s), 6.99
-7.10 (3H, m), 7.34-7.48 (5H, m), 7.79-7.88 (3H,
m), 8.78 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 379 (M^+)

【0286】実施例37

2-シクロヘキシル-3-[4-(2, 5-ジメチルピ
ロール-1-イルスルホニル)フェニル]ピラゾロ
[1, 5-a]ピリジン(450mg)を、トリフルオ
ロ酢酸(6ml)と水(2ml)の混合物に溶解し、混
合物を2時間還流した。溶液を冷却し、真空中で濃縮し
た。残留物を酢酸エチルと水の混合物で希釈し、1N水
酸化ナトリウム水溶液で中和し、水層を分離した。有機
層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し
た。溶媒留去後、残留物を、(n-ヘキサン-酢酸エチ
ル)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマト
グラフィーで精製して、2-シクロヘキシル-3-(4
-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピ
リジン(242mg)を得た。

IR (KBr): 3268, 1533, 1336, 1164 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.20-2.0 (10H, m), 2.8-3.0 (1H,
m), 6.90 (1H, dt, J=1.2および6.8Hz), 7.20-7.35 (1H,
m), 7.41 (2H, s), 7.59 (1H, d, J=8.9Hz), 7.62 (2H,
d, J=8.5Hz), 7.93 (2H, d, J=8.5Hz), 8.69 (1H, d, J
=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 356 (M^+)

【0287】下記の化合物[実施例38および39]を

実施例37と同様にして得た。

実施例38

2-(4-メトキシフェニル)-3-(4-スルファモ
イルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 1531, 1338, 1159 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.78 (3H, s), 6.97 (2H, dt, J=8.
8Hz), 6.95-7.05 (1H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.45 (2
H, d, J=8.8Hz), 7.52 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (1H,
d, J=8.9Hz), 7.85 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.77 (1H, d, J
=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 380 (M^+)

実施例39

2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-スルファモ
イルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 1531, 1344, 1160 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.03 (1H, dt, J=1.3および6.8Hz),
7.10-7.60 (7H, m), 7.72 (1H, d, J=8.7Hz), 7.86 (2
H, d, J=8.4Hz), 8.79 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 368 (M^+)

20 【0288】下記の化合物[実施例40~42]を製造
例31と同様にして得た。

実施例40

3-(4-メトキシフェニル)-2-(4-メチルスル
ホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3402, 3222, 3070, 3033, 3005, 2964, 283
7, 1603 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.25 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.97
-7.06 (3H, m), 7.25-7.32 (3H, m), 7.54 (1H, d, J=
8.9Hz), 7.80 (2H, d, J=8.6Hz), 7.93 (2H, d, J=8.6H
z), 8.78 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 379 (M^+)

実施例41

2-(4-メチルスルホニルフェニル)-3-フェニル
ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3462, 3433, 3074, 3028, 2925, 1666, 1630
 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.25 (3H, s), 7.04-7.08 (1H, m),
7.24-7.48 (5H, m), 7.76-7.80 (1H, m), 7.90-8.12
(3H, m), 8.21-8.28 (2H, m), 8.79-8.83 (1H, m)

40 質量分析 (m/e): 349 (M^+)

実施例42

3-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルスル
ホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3103, 2999, 2922, 1633 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.25 (3H, s), 7.07 (1H, t, J=5.6
Hz), 7.24-7.42 (5H, m), 7.58 (1H, d, J=8.9Hz), 7.77
(2H, d, J=8.5Hz), 7.94 (2H, d, J=8.5Hz), 8.81 (1H,
d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 367 (M^+)

50 【0289】実施例43

101

1 N水酸化ナトリウム水溶液を、2-フェニル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-カルボン酸エチル(50 mg)の(テトラヒドロフラン:エタノール=1:1)(2 ml)中の溶液に加え、混合物を30分間還流した。室温で冷却後、反応混合物を氷水に注ぎ、1 N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去して、3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-カルボン酸(20 mg)を得た。

IR (KBr): 3454, 3415, 3263, 3053, 2972, 2925, 1689 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.29 (3H, s), 7.38-7.45 (4H, m), 7.52-7.57 (2H, m), 7.65 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.01 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 8.90 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 13.55 (1H, br)

質量分析 (m/e): 393 (M^+)

【0290】下記の化合物を実施例43と同様にして得た。

実施例44

3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-カルボン酸

IR (KBr): 3537, 3431, 3087, 3005, 2918, 2501, 1701 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.25 (3H, s), 7.08 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.35-7.37 (5H, m), 7.41 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 7.86 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.98 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$)

質量分析 (m/e): 393 (M^+)

【0291】実施例45

2-フェニル-3-ヨード-6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(110 mg)、4-メチルチオトリブチルスタンニルベンゼン(163 mg)とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(19 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)中の混合物を3時間還流した。室温まで冷却後、反応混合物を氷水に注ぎ、次に酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。生じた沈殿物をジクロロメタン(5 ml)に溶解し、m-クロロ過安息香酸(170 mg)を0℃で攪拌しながら加えた。同温で30分間攪拌後、反応混合物に $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液を加え、次にジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、6-メチル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(20 mg)を得た。

102

IR (KBr): 3080, 2991, 2912 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.77 (3H, s), 3.27 (3H, s), 6.98 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.30-7.44 (4H, m), 7.52-7.65 (5H, m), 7.95 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

質量分析 (m/e): 363 (M^+)

【0292】下記の化合物を実施例45と同様にして得た。

実施例46

7-メチル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3778, 3057, 3024, 2964, 2922 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.77 (3H, s), 3.27 (3H, s), 7.30-7.43 (3H, m), 7.52-7.65 (7H, m), 7.91-7.97 (2H, m)

質量分析 (m/e): 363 (M^+)

【0293】実施例47

2-フェニル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル

(100 mg)の、メタノール水溶液(メタノール:水=2:1, 15 ml)とテトラヒドロフラン(10 ml)の混合物中の溶液に、メタノール中4.8 Nナトリウムメトキシド(200 mg)を室温で加えた。混合物を2時間攪拌し、真空中で溶媒を除去し、残留物を酢酸エチルと水の混合物で希釈した。混合物を1 N塩酸でpH 2に調整し、水層を分離した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物をイソプロピルエーテルで粉砕して、3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-6-カルボン酸(65 mg)を得た。

IR (KBr): 3077, 1708, 1344, 1150 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.28 (3H, s), 7.4-7.6 (5H, m), 7.60 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.73 (2H, s), 7.97 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.25 (1H, s)

質量分析 (m/e): 393 (M^+)

【0294】実施例48

窒素雰囲気下で、塩化オキサリル(0.1 ml)とN,N-ジメチルホルムアミド(DMF, 0.2 ml)を、2-フェニル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-6-カルボン酸(310 mg)の溶液に室温で加えた。混合物を2時間還流し、室温まで冷却した。真空中で溶媒を除去し、テトラヒドロフラン(10 ml)と交換した。上記溶液に、28%アンモニア水溶液(10 ml)を氷冷下で加えた。混合物を30分間攪拌し、酢酸エチルと水の混合物に注いだ。混合物を1 N塩酸で中和し、水層を分離した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物をN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)に溶解し、塩化ホスホリル(0.2 ml)を氷冷下で加えた。混合物を30分間攪拌し、

酢酸エチルと水の混合物に注いだ。混合物を炭酸カリウム水溶液で中和し、水層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、(n-ヘキサン-酢酸エチル)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、6-シアノ-3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(196mg)を得た。

IR (KBr): 2229, 1596, 1311, 1153 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.28 (3H, s), 7.40-7.63 (8H, m), 7.79 (1H, dd, J=9.3および0.8Hz), 7.97 (2H, d, J=8.4Hz), 9.71 (1H, s)

質量分析 (m/e): 374 (M^+)

【0295】実施例49

窒素雰囲気下で、ヨウ化メチル(0.01ml)と水素化ナトリウム(62%, 5mg)を、6-ヒドロキシメチル-2-フェニル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(48mg)のテトラヒドロフラン(5ml)中の溶液に-20℃で順次加えた。混合物を1時間攪拌し、酢酸エチルと水の混合物に注いだ。水層分離後、有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、(n-ヘキサン-酢酸エチル)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、6-メトキシメチル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(44mg)を得た。

IR (KBr): 1594, 1305, 1149 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.26 (3H, s), 4.49 (2H, s), 7.3-7.55 (6H, m), 7.58 (2H, d, J=8.5Hz), 7.70 (1H, d, J=9.1Hz), 7.94 (2H, d, J=8.4Hz), 8.79 (1H, s)

質量分析 (m/e): 393 (M^+)

【0296】実施例50

窒素雰囲気下で、三フッ化ジエチルアミノ硫黄(0.05ml)を、6-ヒドロキシメチル-2-フェニル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(80mg)のジクロロメタン(10ml)中の溶液に氷冷下で加えた。混合物を40分間攪拌し、塩化カルシウム水溶液で反応を停止させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、(n-ヘキサン-酢酸エチル)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、6-フルオロメチル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(55mg)を得た。

IR (KBr): 1596, 1305, 1149 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.27 (3H, s), 5.51 (2H, d, J=47.8Hz), 7.4-7.62 (7H, m), 7.75 (1H, d, J=9.2Hz), 7.95 (2H, d, J=8.4Hz), 9.01 (1H, d, J=3.7Hz)

質量分析 (m/e): 381 (M^+)

【0297】実施例51

オキシ塩化リン(0.3ml)をN, N-ジメチルホルムアミド(1ml)に溶解した。0℃で30分間攪拌後、上記溶液に2-フェニル-3-(4-メチルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-カルボキサミド(50mg)を加え、同温で30分間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、次に酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物をジクロロメタン(5ml)に溶解し、次にm-クロロ過安息香酸(72mg)を0℃で攪拌しながら加えた。同温で30分間攪拌後、反応混合物に $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液を加え、次にジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-シアノ-3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(73mg)を得た。

IR (KBr): 3462, 3433, 3095, 3062, 2927, 2227 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.28 (3H, s), 7.32 (1H, dd, J=1.8Hz), 7.42-7.56 (5H, m), 7.65 (2H, d, J=8.4Hz), 7.97 (2H, d, J=8.4Hz), 8.40 (1H, dd, J=1.6および0.9Hz), 9.02 (1H, dd, J=7.2および0.8Hz)

質量分析 (m/e): 373 (M^+)

【0298】下記の化合物を実施例50と同様にして得た。

実施例52

5-フルオロメチル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン
IR (KBr): 3778, 3431, 3060, 2962, 2918, 1631 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.28 (3H, s), 5.41 (1H, s), 5.64 (1H, s), 7.03-7.10 (1H, m), 7.40-7.45 (3H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.60 (2H, d, J=8.4Hz), 7.73 (1H, s), 7.96 (2H, d, J=8.4Hz), 8.85 (1H, d, J=7.0Hz)
質量分析 (m/e): 381 (M^+)

【0299】実施例53

ナトリウムメトキシド(10mg)を、2-フェニル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-カルボン酸エチル(25mg)のホルムアミド(5ml)中の溶液に加え、100℃で1時間攪拌した。室温で冷却後、混合物を氷水に注いだ。生じた沈殿物を濾取し、水とイソプロピルエーテルで洗浄し、真空乾燥し、N, N-ジメチルホルムアミド(2ml)中のオキシ塩化リン(64 μ l)を加えた。0℃で30分間攪拌後、混合物にN, N-ジメチルホルムアミド(3ml)を加え、0℃で2時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、炭酸水素ナトリウムで中和し、次に酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。生じた沈殿物をイソプロピルエーテ

ルで粉碎して、4-シアノ-3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(16mg)を得た。

IR (KBr): 3429, 3105, 2224, 1606 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.28 (3H, s), 7.15 (1H, t, $J=7.1$ Hz), 7.36-7.49 (5H, m), 7.68 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.98 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.02-8.05 (1H, m), 9.17 (1H, dd, $J=7.0$ および 0.9 Hz)

質量分析 (m/e): 374 (M^+)

【0300】実施例54

2-フェニル-3-(4-メチルチオフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-カルボン酸エチル(38mg)を、水素化アルミニウムリチウム(11mg)のテトラヒドロフラン(5ml)中の懸濁液に還流下で加えた。50分間還流後、反応混合物を氷水に注ぎ、次いで混合物に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。沈殿物をジクロロメタン(5ml)に溶解し、m-クロロ過安息香酸(60mg)を0℃で攪拌しながら加えた。同温で30分間攪拌後、反応混合物に $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液を加え、次にジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-ヒドロキシメチル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(12mg)を得た。

IR (KBr): 3400, 3332, 3068, 2966, 2924, 1726, 1626 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.31 (3H, s), 4.18 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 5.25 (1H, t, $J=5.2$ Hz), 7.00 (1H, t, $J=7.1$ Hz), 7.28-7.36 (6H, m), 7.65 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.95 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.68 (1H, d, $J=6.8$ Hz)

質量分析 (m/e): 379 (M^+)

【0301】下記の化合物を実施例50と同様にして得た。

実施例55

4-フルオロメチル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3429, 3066, 3006, 2962, 2922, 2858, 1624 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.30 (3H, s), 5.08 (1H, s), 5.31 (1H, s), 7.04 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 7.30-7.41 (6H, m), 7.65 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.96 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.86 (1H, d, $J=7.8$ Hz)

質量分析 (m/e): 381 (M^+)

【0302】実施例56

3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-カルボキサミド(30mg)を、オキシ塩化リン(21 μ l)のN, N-

ジメチルホルムアミド(2ml)中の溶液に0℃で攪拌しながら加えた。同温で1時間攪拌後、反応混合物を氷水に注ぎ、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、次に酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。生じた沈殿物をイソプロピルエーテルで粉碎して、7-シアノ-3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(27mg)を得た。

IR (KBr): 3452, 3439, 3087, 3064, 3024, 2925, 223

5, 1732 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.29 (3H, s), 7.43-7.57 (6H, m), 7.62 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.92-8.05 (4H, m)

質量分析 (m/e): 374 (M^+)

【0303】実施例57

テトラヒドロフラン中1Nメチルマグネシウムブロミドを、2-(4-シアノフェニル)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(80mg)のテトラヒドロフラン中の溶液に加え、一夜還流した。室温まで冷却後、反応混合物を氷水に注ぎ、次に0.1N塩酸で中和し、ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。生じた沈殿物をジクロロメタン(5ml)に溶解し、m-クロロ過安息香酸(121mg)を0℃で攪拌しながら加えた。同温で30分間攪拌後、反応混合物に $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液を加え、次にジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(4-アセチルフェニル)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(230mg)を得た。

IR (KBr): 3089, 3043, 3005, 2970, 2922, 1678, 1631, 1603 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.60 (3H, s), 3.28 (3H, s), 7.08 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 7.36-7.43 (1H, m), 7.61 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.65-7.75 (3H, m), 7.97 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.00 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.86 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

質量分析 (m/e): 391 (M^+)

【0304】下記の化合物を製造例27と同様にして得た。

実施例58

6-プロモ-3-(メチルスルホニルフェニル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3080, 3024, 2918 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.27 (3H, s), 7.40-7.69 (9H, m), 7.96 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 9.24 (1H, s)

質量分析 (m/e): 427, 429 (M^+)

【0305】実施例59

2-フェニル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)-6-[N-(4-メトキシベンジルオキシカルボニル)アミノ]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(100 mg)をジオキサン中4N塩酸(0.47 ml)に溶解し、室温で4時間攪拌した。次に混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を酢酸エチル(1 ml)に溶解し、次に溶液に酢酸エチル中4N塩酸(4.7 ml)を室温で攪拌しながら加えた。生じた沈殿物をイソプロピルエーテルで粉砕して、

6-アミノ-3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン塩酸塩(48 mg)を得た。
IR (KBr): 3745, 3433, 3404, 3060, 2962, 2871, 2837, 2590, 1739, 1697, 1649, 1618 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.27 (3H, bs), 7.22 (1H, dd, J=9.5および1.8Hz), 7.39-7.53 (5H, m), 7.58 (2H, d, J=8.4Hz), 7.70 (1H, d, J=9.5Hz), 7.94 (2H, d, J=8.4Hz), 8.58 (1H, s)

質量分析 (m/e): 364 (M^+)

【0306】実施例60

2-フェニル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)-6-[N-メチル-N-(4-メトキシベンジルオキシカルボニル)アミノ]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(0.41 g)を、酢酸エチル中4N塩酸(2 ml)に溶解し、室温で8時間攪拌した。次に混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。生じた沈殿物をイソプロピルエーテル粉砕して、6-メチルアミノ-3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン塩酸塩(0.25 g)を得た。

IR (KBr): 3402, 3059, 2987, 2904, 2816, 1647 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.72 (3H, d, J=5.0Hz), 3.25 (3H, s), 5.74-5.85 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J=9.5および2.0Hz), 7.35-7.47 (6H, m), 7.54 (2H, d, J=8.6Hz), 7.79 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=8.5Hz)

質量分析 (m/e): 378 (M^+)

【0307】下記の化合物を実施例50と同様にして得た。

実施例61

7-フルオロメチル-3-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン
IR (KBr): 3429, 3404, 3062, 3018, 2964, 2929, 1635 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.27 (3H, s), 5.86 (1H, s), 6.09 (1H, s), 7.24 (1H, d, J=7.0Hz), 7.41-7.54 (6H, m), 7.61 (2H, d, J=8.4Hz), 7.78 (1H, d, J=8.8Hz), 7.96 (2H, d, J=8.4Hz)

質量分析 (m/e): 381 (M^+)

【0308】実施例62

2-(4-ニトロフェニル)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(118 mg)、活性炭(118 mg)、 FeCl_3 とヒドラジン1水和物(0.24 ml)のテトラヒドロフラン中の懸濁液を80℃で1時間攪拌した。濾過後、真空中で濾液から溶媒を留去した。残留物をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。沈殿物をイソプロピルエーテルで粉砕して、2-(4-アミノフェニル)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(86 mg)を得た。

IR (KBr): 3427, 3352, 3234, 3080, 3041, 3014, 2820, 1622, 1604 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.27 (3H, s), 5.33 (2H, s), 6.54 (2H, d, J=8.5Hz), 6.96 (1H, t, J=6.8Hz), 7.18 (2H, d, J=8.4Hz), 7.27-7.35 (1H, m), 7.58-7.66 (3H, m), 7.94 (2H, d, J=8.4Hz), 8.73 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 364 (M^+)

20 【0309】実施例63

37%ホルムアルデヒド溶液を、2-(4-アミノフェニル)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(30 mg)の酢酸エチル中の溶液に加えた。室温で4時間攪拌後、溶液に10%Pd/C(3 mg)を加えた。次に混合物を大気圧の水素雰囲気下で一夜攪拌した。濾過後、真空中で濾液から溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-[4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(20 mg)を得た。

IR (KBr): 3431, 2922, 2889, 2804, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.93 (6H, s), 3.24 (3H, s), 6.72 (2H, d, J=8.9Hz), 6.97 (1H, td, J=6.8および1.1Hz), 7.28-7.37 (3H, m), 7.59-7.66 (3H, m), 7.95 (2H, d, J=8.4Hz), 8.75 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 392 (M^+)

【0310】実施例64

40 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-プロモピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(200 mg)、4-メチルチオフェニルホウ素酸(163 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(37 mg)と2N炭酸ナトリウム(0.97 ml)のジオキサン(5 ml)中の混合物を3時間還流した。室温まで冷却後、反応混合物を水に注ぎ、次に酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。生じた沈殿物をテトラヒドロフラン

(5 ml) に溶解し、OXONE (0.4 mg) の水 (5 ml) 中の溶液を加えた。室温で4時間攪拌後、混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン (157 mg) を得た。

IR (KBr): 3080, 3057, 3014, 2924, 1626 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.25 (3H, s), 7.10 (1H, t, J=6.5 Hz), 7.21-7.50 (3H, m), 7.53 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.60-7.72 (1H, m), 7.84 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.92 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.85 (1H, d, J=7.0 Hz)

質量分析 (m/e): 385 (M^+)

【0311】実施例65

4-(メチルチオ)ベンゼンホウ素酸 (520 mg)、2M炭酸ナトリウム水溶液 (3.9 ml) とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (150 mg) を、3-ブromo-2-(4-メトキシメチルオキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン (170 mg) のジオキサン (10 ml) 中の溶液に順次加えた。混合物を4時間還流し、室温まで冷却した。次に混合物を酢酸エチルと水の混合物に注ぎ、10%水酸化ナトリウム水溶液でpH11に調整した。水層を分離し、有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、ヘキサン-酢酸エチルを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(4-メトキシメチルオキシフェニル)-3-(4-メチルチオフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン (1.18 g) を得た。窒素雰囲気下で、m-クロロ過安息香酸 (3.1 g) を、2-(4-メトキシメチルオキシフェニル)-3-(4-メチルチオフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジンのジクロロメタン (20 ml) 中の溶液に氷冷下で加えた。混合物を30分間攪拌し、チオ硫酸ナトリウム水溶液で反応を停止させた。水層を分離し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、ヘキサン-酢酸エチルを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(4-メトキシメチルオキシフェニル)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン (199 mg) を得た。

IR (KBr): 1531, 1307, 1149 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.27 (3H, s), 3.39 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.95-7.10 (3H, m), 7.30-7.45 (1H, m), 7.45 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.67 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.95 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.79 (1H, d, J=6.9 Hz)

質量分析 (m/e): 378 (M^+ +H)

【0312】下記の化合物[実施例66~71]を実施例65と同様にして得た。

実施例66

2-(4-スルファモイルフェニル)-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3406, 3269, 3074, 2968, 2933, 1624, 1612 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.08 (1H, t, J=6.5 Hz), 7.42 (2H, s), 7.57 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.67-7.73 (3H, m), 7.79-7.87 (4H, m), 8.84 (1H, d, J=7.0 Hz)

質量分析 (m/e): 418 (M^+)

実施例67

3-(4-クロロフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3251, 3103, 3080, 2976, 1631, 1603 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.01-7.11 (1H, m), 7.34-7.42 (5H, m), 7.52 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.61-7.66 (1H, m), 7.69 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.84 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.81 (1H, d, J=6.9 Hz)

質量分析 (m/e): 384 (M^+)

【0313】実施例68

3-(2-クロロフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3313, 3246, 3155, 3111, 3068, 1637, 1631 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.09 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.39-7.47 (5H, m), 7.60-7.80 (3H, m), 7.99 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.20 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.81 (1H, d, J=7.0 Hz)

質量分析 (m/e): 384 (M^+)

実施例69

3-(4-メチルフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3315, 3248, 3078, 1631 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.37 (3H, s), 6.98-7.04 (1H, m), 7.18-7.48 (6H, m), 7.58 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.70 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.81 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.99 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.16-8.22 (1H, m), 8.78 (1H, d, J=6.9 Hz)

質量分析 (m/e): 364 (M^+)

【0314】実施例70

3-(3-クロロフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

IR (KBr): 3253, 3170, 3057, 1739, 1707, 1693, 1631 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.05 (1H, td, J=7.0 および 1.3 Hz), 7.27-7.48 (7H, m), 7.62-7.72 (3H, m), 8.18 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.82 (1H, d, J=7.0 Hz)

質量分析 (m/e): 384 (M^+)

実施例71

3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-(4-スル

ファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン
IR (KBr): 3302, 3261, 3194, 3070, 2906, 2866, 1626, 1604 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 5.14 (2H, s), 6.97 (1H, td, J=6.8および1.0Hz), 7.34-7.53 (11H, m), 7.71 (2H, d, J=8.4Hz), 7.81 (2H, d, J=8.4Hz), 8.77 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 456 (M^+)

【0315】実施例72

2-(ピリジン-3-イル)-3-[4-(2, 5-ジメチルピロール-1-イル-スルホニル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(430mg)を、トリフルオロ酢酸(6ml)と水(2ml)の混合物に溶解し、混合物を2時間還流した。溶液を冷却し、真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチルと水の混合物で希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、水層を分離した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を除去後、残留物を酢酸エチルで粉砕して、2-(ピリジン-3-イル)-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(246mg)を得た。

IR (KBr): 1592, 1357, 1184 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.06 (1H, dt, J=1.3および6.9Hz), 7.34-7.50 (4H, m), 7.53 (1H, d, J=8.4Hz), 7.71 (1H, d, J=8.9Hz), 7.87 (2H, d, J=8.4Hz), 7.87-7.95 (1H, m), 8.59 (1H, dd, J=4.8および1.7Hz), 8.65 (1H, d, J=2.2および0.6Hz), 8.84 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 351 (M^+)

【0316】下記の化合物【実施例73~104】を実施例72と同様にして得た。

実施例73

2-(2-メチルピリジン-5-イル)-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3280, 1600, 1322, 1159 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.50 (3H, s), 7.04 (1H, dt, J=1.2および6.9Hz), 7.25-7.40 (2H, m), 7.42 (2H, s), 7.53 (1H, d, J=8.4Hz), 7.65-7.80 (2H, m), 7.88 (2H, d, J=8.4Hz), 8.52 (1H, d, J=1.8Hz), 8.83 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 365 (M^+)

実施例74

4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド
IR (KBr): 3253, 1604, 1338, 1162 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 6.77 (2H, d, J=8.6Hz), 6.97 (2H, dt, J=6.8および1.1Hz), 7.2-7.35 (1H, m), 7.33 (2H, d, J=8.6Hz), 7.40 (2H, s), 7.51 (2H, d, J=8.4Hz), 7.63 (1H, d, J=8.9Hz), 7.85 (2H, d, J=8.4Hz), 8.75 (2H, d, J=6.9Hz), 9.67 (1H, s)

質量分析 (m/e): 366 (M^+)

【0317】実施例75

4-[2-(4-エトキシフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド
IR (KBr): 1604, 1340, 1159 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.33 (3H, t, J=6.9Hz), 4.05 (2H, q, J=6.9Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.25-7.5 (5H, m), 7.52 (2H, d, J=8.4Hz), 7.64 (1H, d, J=8.9Hz), 7.85 (1H, d, J=8.4Hz), 8.77 (1H, d, J=6.9Hz)

10 質量分析 (m/e): 394 (M^+)

実施例76

2-(4-メチルフェニル)-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3299, 1533, 1334, 1157 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.33 (3H, s), 7.00 (1H, dt, J=1.3および6.9Hz), 7.21 (2H, d, J=8.0Hz), 7.30-7.45 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.0Hz), 7.41 (2H, s), 7.50 (1H, d, J=8.4Hz), 7.66 (1H, d, J=8.9Hz), 7.84 (2H, d, J=8.4Hz), 8.79 (1H, d, J=6.9Hz)

20 質量分析 (m/e): 364 (M^+)

【0318】実施例77

2-(4-クロロフェニル)-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3189, 1533, 1342, 1155 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.04 (1H, t, J=5.6Hz), 7.32-7.55 (9H, m), 7.68 (1H, d, J=8.9Hz), 7.86 (2H, d, J=8.4Hz), 8.81 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 384 (M^+)

実施例78

30 2-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3303, 1533, 1336, 1160 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.03 (1H, dt, J=1.2および6.8Hz), 7.22 (2H, d, J=8.6Hz), 7.31 (1H, t, J=7.3Hz), 7.3-7.45 (3H, m), 7.52 (2H, d, J=8.3Hz), 7.56 (2H, d, J=8.7Hz), 7.67 (1H, d, J=8.9Hz), 7.86 (2H, d, J=8.7Hz), 8.81 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 416 (M^+)

40 【0319】実施例79

2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3262, 1535, 1338, 1160 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.05 (1H, dt, J=1.2および6.9Hz), 7.3-7.5 (3H, m), 7.54 (2H, d, J=8.3Hz), 7.60-7.70 (3H, m), 7.87 (2H, d, J=8.3Hz), 8.82 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 434 (M^+)

50 実施例80

2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3400-3200, 1529, 1338, 1157 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.88 (3H, s), 7.02 (1H, dt, J=1.2および6.8Hz), 7.18 (1H, d, J=8.7Hz), 7.25-7.4 (2H, m), 7.43 (2H, s), 7.55 (2H, d, J=8.4Hz), 7.61 (1H, d, J=2.0Hz), 7.65 (1H, d, J=8.9Hz), 7.88 (2H, d, J=8.4Hz), 8.78 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 414 (M⁺)

【0320】実施例81

2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3357, 1531, 1338, 1153 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.86 (3H, s), 7.01 (1H, dt, J=1.2および6.9Hz), 7.2-7.4 (4H, m), 7.43 (2H, s), 7.54 (2H, d, J=8.4Hz), 7.64 (1H, d, J=8.9Hz), 7.88 (2H, d, J=8.4Hz), 8.78 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 398 (M⁺)

実施例82

2-(3-クロロ-4-エトキシフェニル)-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 1531, 1330, 1158 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.36 (3H, t, J=6.9Hz), 4.14 (2H, q, J=6.9Hz), 7.05 (1H, dt, J=1.2および6.8Hz), 7.16 (1H, d, J=8.6Hz), 7.25-7.4 (2H, m), 7.44 (2H, s), 7.55 (2H, d, J=8.4Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 7.88 (2H, d, J=8.4Hz), 8.78 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 428 (M⁺)

【0321】実施例83

2-(5-インダニル)-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3300-3000, 1536, 1334, 1158 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.95-2.12 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 6.99 (1H, dt, J=1.2および6.8Hz), 7.14-7.23 (2H, m), 7.27-7.37 (1H, m), 7.41 (2H, s), 7.45 (1H, s), 7.51 (2H, d, J=8.4Hz), 7.66 (1H, d, J=8.9Hz), 7.85 (2H, d, J=8.4Hz), 8.77 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 390 (M⁺)

実施例84

3-(4-メトキシフェニル)-2-[4-(スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3373, 3184, 3057, 2960, 2835, 1622, 1604 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.81 (3H, s), 6.98-7.05 (3H, m), 7.20-7.36 (1H, m), 7.27 (2H, d, J=8.6Hz), 7.40 (2H, s), 7.55 (1H, d, J=8.8Hz), 7.71 (2H, d, J=8.4Hz), 7.81 (2H, d, J=8.4Hz), 8.77 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 380 (M⁺)

【0322】実施例85

2-(4-カルバモイルフェニル)-3-[4-(スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3483, 3429, 3352, 3253, 3074, 3049, 1670, 1604 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 7.06 (1H, t, J=6.9Hz), 7.33-7.41 (1H, m), 7.42 (2H, s), 7.51-7.71 (6H, m), 7.84-8.0 (1H, m), 8.83 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 393 (M⁺)

実施例86

2-(4-プロモフェニル)-3-[4-(スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3305, 3165, 3055, 1630 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 7.32-7.40 (1H, m), 7.40 (2H, s), 7.43-7.70 (6H, m), 7.49 (2H, d, J=5.7Hz), 7.87 (2H, d, J=8.3Hz), 8.81 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 428, 430 (M⁺)

20 【0323】実施例87

2-[4-(N-メチルスルホニル)アミノフェニル]-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3464, 3365, 3265, 3099, 3086, 1628 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.04 (3H, s), 7.01 (1H, t, J=6.6Hz), 7.20 (2H, d, J=8.6Hz), 7.30-7.37 (1H, m), 7.40 (2H, s), 7.47 (2H, d, J=8.6Hz), 7.53 (2H, d, J=8.3Hz), 7.65 (1H, d, J=8.9Hz), 7.86 (2H, d, J=8.3Hz), 8.79 (1H, d, J=6.9Hz), 9.98 (1H, br)

30 質量分析 (m/e): 443 (M⁺)

実施例88

2-(4-アセチルフェニル)-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3276, 3226, 3109, 1730, 1666, 1633, 1603 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.60 (3H, s), 7.07 (1H, t, J=6.5Hz), 7.34-7.42 (1H, m), 7.43 (2H, s), 7.54 (2H, d, J=8.3Hz), 7.64-7.72 (1H, m), 7.66 (2H, d, J=8.3Hz), 7.87 (2H, d, J=8.3Hz), 7.99 (2H, d, J=8.3Hz), 8.84 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 392 (M⁺)

【0324】実施例89

2-(4-プロピルオキシフェニル)-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3296, 3180, 3049, 2966, 2877, 1604 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.98 (3H, t, J=7.4Hz), 1.65-1.85 (2H, m), 3.95 (2H, t, J=6.5Hz), 6.96 (2H, d, J=8.7Hz), 6.94-7.05 (1H, m), 7.29-7.38 (1H, m), 7.41 (2H, s), 7.43 (2H, d, J=8.7Hz), 7.52 (2H, d, J=8.3Hz), 7.64 (1H, d, J=8.9Hz), 7.85 (2H, d, J=8.3Hz)

50

8.77 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 408 (M⁺)

実施例90

2-[4-(2-クロロエチルオキシ)フェニル]-3-[4-(スルファモイル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3361, 3263, 3076, 2968, 1716, 1604 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ): 3.96 (2H, t, J=5.4Hz), 4.29 (2H, t, J=5.4Hz), 6.97-7.00 (1H, m), 7.01 (2H, d, J=8.9Hz), 7.29-7.37 (1H, m), 7.41-7.48 (4H, m), 7.58 (2H, d, J=8.3Hz), 7.65 (1H, d, J=8.9Hz), 7.86 (2H, d, J=8.3Hz), 8.78 (1H, d, J=6.9Hz)質量分析 (m/e): 428 (M⁺)

【0325】実施例91

3-[4-(スルファモイル)フェニル]-2-(チオフェン-2-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3311, 3180, 3072, 1730, 1630 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ): 7.01-7.11 (3H, m), 7.26-7.34 (1H, m), 7.45 (2H, s), 7.52-7.56 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=4.8および1.5Hz), 7.66 (2H, dd, J=6.7および1.8Hz), 7.93 (2H, dd, J=6.7および1.8Hz), 8.78 (1H, d, J=6.9Hz)質量分析 (m/e): 356 (M⁺)

実施例92

3-[4-(スルファモイル)フェニル]-2-(チアゾール-2-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3296, 3194, 3111, 3064, 3053, 2972, 2937, 1633 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ): 7.08-7.15 (1H, m), 7.35-7.43 (1H, m), 7.44 (2H, s), 7.68 (1H, d, J=8.9Hz), 7.76 (2H, d, J=8.4Hz), 7.84-7.91 (4H, m), 8.86 (1H, d, J=7.0Hz)質量分析 (m/e): 357 (M⁺)

【0326】実施例93

3-[4-(スルファモイル)フェニル]-2-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3300, 3184, 3059, 1724, 1631 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ): 2.83 (3H, s), 3.02 (3H, s), 7.10 (1H, t, J=6.9Hz), 7.40 (2H, s), 7.40-7.48 (1H, m), 7.66 (2H, d, J=8.3Hz), 7.87-7.92 (1H, m), 7.90 (2H, d, J=8.3Hz), 8.79 (1H, d, J=6.9Hz)質量分析 (m/e): 345 (M⁺)

実施例94

3-[4-(スルファモイル)フェニル]-2-[(1-メチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3321, 3172, 3086, 3035, 3022, 1630 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ): 3.86 (3H, s), 6.96 (1H, t, J=6.8Hz), 7.25-7.33 (1H, m), 7.42 (2H, s), 7.43-7.48 (1

H, m), 7.59 (1H, d, J=8.9Hz), 7.64 (2H, d, J=8.2Hz), 7.89 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=8.7Hz), 8.72 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 354 (M⁺)

【0327】実施例95

3-[4-(スルファモイル)フェニル]-2-(ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3329, 3188, 3143, 3107, 2976, 1631 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ): 6.96 (1H, t, J=6.8Hz), 7.25-7.32 (1H, m), 7.42 (2H, s), 7.56 (2H, d, J=8.5Hz), 7.63 (2H, d, J=8.2Hz), 7.64 (2H, d, J=8.2Hz), 7.83 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=8.7Hz), 8.72 (1H, d, J=6.9Hz), 13.05 (1H, br)質量分析 (m/e): 340 (M⁺)

実施例96

3-(4-スルファモイルフェニル)-2-[(5-トリメチルシリル)イソオキサゾール-3-イル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3363, 3276, 3188, 3151, 3087, 3084, 2958, 1633 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ): 0.36 (9H, s), 7.08-7.14 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.36-7.45 (1H, m), 7.42 (2H, s), 7.65-7.73 (1H, m), 7.70 (2H, d, J=8.2Hz), 7.89 (2H, d, J=8.2Hz), 8.83 (1H, d, J=6.9Hz)質量分析 (m/e): 413 (M⁺)

【0328】実施例97

2-(5-エトキシイソオキサゾール-3-イル)-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3359, 3269, 3159, 3084, 2985, 1604 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ): 1.17 (3H, t, J=7.0Hz), 4.35 (2H, q, J=7.0Hz), 5.95 (1H, s), 7.11 (1H, t, J=6.9Hz), 7.31-7.40 (1H, m), 7.42 (2H, s), 7.68-7.75 (1H, m), 7.69 (2H, d, J=8.4Hz), 7.89 (2H, d, J=8.4Hz), 8.82 (1H, d, J=6.9Hz)質量分析 (m/e): 385 (M⁺)

実施例98

3-(4-スルファモイルフェニル)-2-(イソオキサゾール-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3321, 3170, 3101, 3057, 1633, 1628 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ): 6.90 (1H, d, J=1.7Hz), 7.09-7.19 (1H, m), 7.35-7.48 (1H, m), 7.42 (2H, s), 7.65-7.75 (1H, m), 7.68 (2H, d, J=8.4Hz), 7.89 (2H, d, J=8.4Hz), 8.86 (1H, d, J=7.0Hz), 9.07 (1H, d, J=1.7Hz)質量分析 (m/e): 341 (M⁺)

【0329】実施例99

2-アセチル-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3359, 3268, 3097, 1687, 1633, 1601 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ): 2.67 (3H, s), 7.17 (1H, td, J=6.

8および1.3Hz), 7.34-7.39 (1H, m), 7.42 (2H, s), 7.66 (2H, d, J=8.5Hz), 7.64-7.69 (1H, m), 7.88 (2H, d, J=8.5Hz), 8.86 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 316 (M⁺)

実施例100

2-(2-オキサゾリル)-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3298, 3170, 3053, 1130, 1697, 1666, 1633 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 7.11-7.17 (1H, m), 7.37-7.44 (4 H, m), 7.70-7.74 (3H, m), 7.90 (2H, d, J=8.3Hz), 8.26 (1H, s), 8.86 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 341 (M⁺)

【0330】実施例101

2-(イソオキサゾール-5-イル)-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3319, 3168, 3101, 3055, 1628, 1599 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 6.77 (1H, d, J=1.9Hz), 7.15 (1H, td, J=6.9および1.3Hz), 7.37-7.42 (1H, m), 7.45 (2 H, s), 7.66 (2H, d, J=8.4Hz), 7.68-7.73 (1H, m), 7.94 (2H, d, J=8.4Hz), 8.70 (1H, d, J=1.9Hz), 8.87 (1 H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 341 (M⁺)

実施例102

2-(ピラゾール-5-イル)-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3323, 3240, 3188, 3097, 3041, 2968, 1631 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 6.57 (1H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.29-7.40 (1H, m), 6.99 (2H, s), 7.60-7.69 (1H, m), 7.67 (2H, d, J=8.5Hz), 7.82-7.95 (1H, m), 7.84 (2H, d, J=8.5Hz), 8.77 (1H, d, J=6.8Hz), 12.96 (1H, s)

質量分析 (m/e): 340 (M⁺)

【0331】実施例103

2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3456, 3342, 3257, 3180, 3116, 2981, 1732, 1604 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 6.77 (1H, s), 6.97-7.02 (1H, m), 7.01 (2H, s), 7.32 (1H, t, J=8.2Hz), 7.39 (2H, s), 7.60 (2H, d, J=8.3Hz), 7.67 (1H, d, J=9.0Hz), 7.84 (2H, d, J=8.3Hz), 8.73 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 372 (M⁺)

実施例104

2-(2-クロロチアゾール-4-イル)-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3464, 3330, 3257, 3107, 3086, 1630, 1597

cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 7.05 (1H, td, J=6.8および1.3Hz), 7.32-7.46 (1H, m), 7.37 (2H, s), 7.57 (2H, d, J=8.5Hz), 7.69 (1H, d, J=8.9Hz), 7.84 (2H, d, J=8.5Hz), 8.05 (1H, d, J=2.0Hz), 8.80 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 391 (M⁺)

【0332】実施例105

2-(4-アミノフェニル)-3-[4-(スルファモイル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (1

0.0 mg) のジクロロメタン (5 ml) 中に溶解した溶液に、ピリジン (63 μl) と無水酢酸 (37 μl) を加えた。室温で一晩攪拌後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(4-アセチルアミノフェニル)-3-[4-(スルファモイル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (38 mg) を得た。IR (KBr): 3423, 3348, 3263, 3197, 3072, 2973, 1666 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.06 (3H, s), 7.01 (1H, t, J=6.1 Hz), 7.29-7.38 (1H, m), 7.39 (2H, s), 7.42 (2H, d, J=8.7Hz), 7.51 (2H, d, J=8.4Hz), 7.60 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.9Hz), 7.85 (2H, d, J=8.3Hz), 8.37 (1H, d, J=6.9Hz), 10.05 (1H, s)

質量分析 (m/e): 407 (M⁺)

【0333】実施例106

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (1.05 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 中の懸濁液に、カリウム第三級ブトキシド (0.33 g) を加えた。室温で10分間攪拌後、テトラヒドロフラン (5 ml) 中の2-アセチル-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (0.31 g) を滴下し、次に同温で1時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、(n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-イソプロペニル-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (0.18 g) を得た。

IR (KBr): 3313, 3188, 3093, 3055, 2966, 2918, 1631 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.12 (3H, s), 5.10 (1H, s), 5.26 (1H, t, J=1.6Hz), 7.03 (1H, td, J=6.9および1.3Hz), 7.24-7.33 (1H, m), 7.41 (2H, s), 7.55 (1H, d, J=8.9Hz), 7.63 (2H, d, J=8.4Hz), 7.90 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.72 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 314 (M⁺)

【0334】実施例107

2-イソプロペニル-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(25mg)のメタノール(2ml)とテトラヒドロフラン(2ml)中の溶液に、パラジウム(炭中10%)を加えた。室温で大気圧の水素雰囲気下で4時間還元後、反応混合物を濾過した。真空中で母液から溶媒を留去し、(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-イソプロペニル-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(20mg)を得た。

IR (KBr): 3305, 3186, 3018, 2968, 2931, 2873, 1631 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.30 (6H, d, J=6.8Hz), 3.22-3.43 (1H, m), 6.91 (1H, t, J=6.4Hz), 7.26 (1H, t, J=7.6Hz), 7.40 (2H, s), 7.60 (1H, d, J=10.0Hz), 7.64 (2H, d, J=8.4Hz), 7.92 (2H, d, J=8.4Hz), 8.70 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 316 (M^+)

【0335】下記の化合物を実施例107と同様にして得た。

実施例108

2-(4-イソプロペニルフェニル)-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン
IR (KBr): 3259, 3080, 2970, 1676, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.12 (3H, s), 5.15 (1H, s), 5.51 (1H, s), 7.00-7.07 (1H, m), 7.32-7.39 (1H, m), 7.42 (2H, s), 7.50-7.56 (6H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.86 (2H, d, J=8.3Hz), 8.81 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 390 (M^+)

【0336】実施例109

2-[4-(N, N-ジメチル)アミノフェニル]-3-[4-(2, 5-ジメチルピロール-1-イル-スルホニル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(0.38g)の濃塩酸(4ml)中の懸濁液を還流下で30分間攪拌した。室温で冷却後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルとテトラヒドロフランで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-[4-(N, N-ジメチル)アミノフェニル]-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(136mg)を得た。

IR (KBr): 3259, 3082, 2968, 2893, 2806, 1608 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.93 (6H, s), 6.71 (2H, d, J=8.9Hz), 6.95 (1H, td, J=6.8および1.2Hz), 7.25-7.40 (5H, m), 7.53 (2H, d, J=8.4Hz), 7.60 (1H, d, J=8.9Hz), 7.85 (2H, d, J=8.4Hz), 8.74 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 393 (M^+)

【0337】下記の化合物[実施例110および11

1]を実施例109と同様にして得た。

実施例110

2-(4-アミノフェニル)-3-[4-(スルファモイル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3477, 3386, 3354, 3305, 3168, 3030, 2976, 1624 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 5.32 (2H, s), 6.53 (2H, d, J=8.5Hz), 6.94 (1H, td, J=6.7および1.1Hz), 7.18 (2H, d, J=8.4Hz), 7.24-7.32 (1H, m), 7.38 (2H, s), 7.42-7.62 (3H, m), 7.84 (2H, d, J=8.3Hz), 8.72 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 365 (M^+)

実施例111

2-[4-(N-メチルスルホニル-N-メチル)アミノフェニル]-3-[4-(スルファモイル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3332, 3311, 3271, 3195, 3072, 3055, 2972, 2937 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.98 (3H, s), 3.26 (3H, s), 7.04 (1H, t, J=6.9Hz), 7.31-7.39 (1H, m), 7.42 (2H, s), 7.41-7.46 (2H, m), 7.54-7.58 (4H, m), 7.65 (1H, d, J=9.0Hz), 7.87 (2H, d, J=8.4Hz), 8.81 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 457 (M^+)

【0338】実施例112

2-(4-アリルオキシフェニル)-3-[4-(2, 5-ジメチルピロール-1-イル-スルホニル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(100mg)のテトラヒドロフラン(1ml)中の懸濁液に、濃塩酸

(1ml)を加えた。還流下で2時間攪拌後、反応混合物を室温まで冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(4-アリルオキシフェニル)-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(68mg)を得た。

IR (KBr): 3348, 3302, 3178, 3105, 3012, 2976, 2900, 1603 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.59 (2H, d, J=5.3Hz), 5.27 (1H, dd, J=10.5および1.5Hz), 5.40 (1H, dd, J=17.3および1.6Hz), 6.06 (1H, tdd, J=5.3, 10.5および5.2Hz), 6.96-7.03 (1H, m), 6.99 (2H, d, J=8.7Hz), 7.29-7.46 (3H, m), 7.42 (2H, s), 7.52 (2H, d, J=8.3Hz), 7.64 (1H, d, J=9.0Hz), 7.85 (2H, d, J=8.3Hz), 8.77 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 406 (M^+)

【0339】実施例113

窒素雰囲気下で、2-[(1-メチル)ピロール-3-

121

イル] -3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(60mg)のテトラヒドロフラン(THF)(6ml)中の攪拌溶液に、0.23mlのリチウムジイソプロピルアミド(テトラヒドロフラン-n-ヘキサン中1.8M)を0℃で加えた。溶液を室温まで加温させ、次に1時間攪拌した。0℃まで冷却後、0.51mlのトリエチルボラン(THF中1.0M)を加え、反応混合物を8時間還流した。0℃まで冷却後、酢酸ナトリウム(126mg)、水(1ml)とヒドロキシアミン-O-スルホン酸(154mg)を加え、室温で一晩攪拌を続けた。真空中で大部分の溶媒を除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒除去後、残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-[(1-メチル)ピロール-3-イル]-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(8mg)を得た。

IR (KBr): 3311, 3259, 3190, 3101, 2960, 2929, 1631 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.61 (3H, s), 6.10-6.13 (1H, m), 6.70-6.72 (1H, m), 6.86-6.94 (2H, m), 7.19-7.29 (1H, m), 7.40 (2H, s), 7.51 (1H, t, J=8.9Hz), 7.63 (1H, d, J=8.3Hz), 7.72 (1H, d, J=8.4Hz), 7.89 (1H, d, J=8.2Hz), 7.98 (1H, d, J=8.3Hz), 8.66 (1H, d, J=6.7Hz)

質量分析 (m/e): 353 (M^+)

【0340】実施例114

2-(4-カルバモイルフェニル)-3-[4-(スルファモイル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(70mg)のピリジン(2ml)中の溶液に、オキシ塩化リン(50 μ l)を加えた。室温で1時間攪拌後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(4-シアノフェニル)-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(60mg)を得た。

IR (KBr): 3305, 3195, 3070, 2972, 2225, 1630, 1601 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.09 (1H, t, J=6.8Hz), 7.35-7.43 (1H, m), 7.44 (2H, s), 7.54 (2H, d, J=8.5Hz), 7.70 (2H, d, J=8.5Hz), 7.66-7.72 (1H, m), 7.85-7.92 (4H, m), 8.84 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 375 (M^+)

【0341】実施例115

2-(4-プロモフェニル)-3-[4-(スルファモ

122

イル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(500mg)の1, 4-ジオキサン(5ml)中の懸濁液に、トリブチル(エチル)錫(406 μ l)とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(67mg)を加えた。還流下で4時間攪拌後、反応混合物をフッ化カリウム水溶液に注いだ。混合物を10分間攪拌し、酢酸エチルとテトラヒドロフランで抽出した。有機層を水(10回)と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(4-エチルフェニル)-3-[4-(スルファモイル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(0.33g)を得た。

IR (KBr): 3307, 3184, 3053, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 5.31 (1H, d, J=11.2Hz), 5.89 (1H, d, J=17.8Hz), 6.76 (1H, dd, J=17.8および11.2Hz), 7.07 (1H, t, J=6.6Hz), 7.31-7.40 (1H, m), 7.42 (2H, s), 7.45-7.55 (6H, m), 7.55 (4H, s), 7.67 (1H, d, J=8.6Hz), 7.86 (2H, d, J=8.3Hz), 8.81 (1H, d, J=6.6Hz)

質量分析 (m/e): 376 (M^+)

【0342】下記の化合物を実施例109と同様にして得た。

実施例116

2-(2-クロロピリジン-5-イル)-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3294, 3195, 3072, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.09 (1H, t, J=6.9Hz), 7.35-7.43 (1H), 7.44 (2H, s), 7.56 (2H, d, J=8.5Hz), 7.63 (2H, s), 7.72 (1H, d, J=8.9Hz), 7.89 (2H, d, J=8.6Hz), 7.95 (1H, dd, J=8.3および2.4Hz), 8.85 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 385 (M^+)

【0343】下記の化合物を実施例105と同様にして得た。

実施例117

2-[4-(N-アセチル-N-メチルアミノ)フェニル]-3-[4-(スルファモイル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3257, 3215, 3080, 3047, 1628, 1603 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.85 (3H, br), 3.19 (3H, s), 7.00-7.10 (1H, m), 7.35-7.42 (5H, m), 7.55 (2H, d, J=8.3Hz), 7.57 (2H, d, J=8.3Hz), 7.67 (1H, d, J=9.0Hz), 7.87 (2H, d, J=8.3Hz), 8.81 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 421 (M^+)

【0344】下記の化合物を実施例112と同様にして得た。

実施例118

123

3-[4-(スルファモイル)フェニル]-2-(チオフェン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン
IR (KBr): 3317, 3174, 3103, 3043, 1711, 1631 cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.01 (1H, t, J=6.9および1.2Hz), 7.19-7.22 (1H), 7.28-7.36 (1H, m), 7.43 (2H, s), 7.57-7.62 (5H, m), 7.90 (2H, d, J=8.4Hz), 8.77 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 356 (M^+)

【0345】実施例119

2-[4-(2-クロロエチルオキシ)フェニル]-3-[4-(スルファモイル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (250mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 中の溶液に、カリウム第三級ブトキシド (216mg) を0℃で攪拌しながら加えた。同温で30分間攪拌後、反応混合物を水に注ぎ、5%硫酸水素カリウム水溶液で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、真空中で溶媒を留去した。残留物を、(n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-[4-エテニルオキシフェニル]-3-[4-(スルファモイル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (182mg) を得た。

IR (KBr): 3315, 3190, 3064, 1635, 1603 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.53 (1H, dd, J=6.0および1.5Hz), 4.80 (1H, dd, J=13.5および1.5Hz), 6.89-7.05 (2H, m), 7.11 (2H, d, J=8.7Hz), 7.30-7.38 (1H, m), 7.42 (2H, s), 7.49-7.55 (4H, m), 7.66 (1H, d, J=8.9Hz), 7.86 (2H, d, J=8.3Hz), 8.79 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 392 (M^+)

【0346】実施例120

窒素雰囲気下で、2-[4-(N-アゼチチニル)フェニル]-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (150mg) のテトラヒドロフラン (THF) (10ml) 中の攪拌溶液に、0.5ml のリチウムジイソプロピルアミド (ジエチルエテル中1.8M) を0℃で加えた。溶液を室温まで加温させ、次に1時間攪拌した。0℃まで冷却後、1.12ml のトリエチルボラン (THF中1.0M) を加え、反応混合物を一夜還流した。0℃まで冷却後、酢酸ナトリウム (274mg)、水 (1.8ml) とヒドロキシアミン-O-スルホン酸 (336mg) を加え、室温で一晩攪拌を続けた。真空中で大部分の溶媒を除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物を、(n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-[4-(N-アゼチチニル)フェニル]-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (10mg) を得た。

124

IR (KBr): 3259, 3074, 3049, 2966, 2924, 2854, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.24-2.38 (2H, m), 3.83 (4H, t, J=7.2Hz), 6.40 (2H, dd, J=8.6および1.8Hz), 6.94-7.04 (1H, m), 7.25-7.39 (4H, m), 7.50-7.62 (4H, m), 7.85 (2H, dd, J=6.8および1.7Hz), 8.74 (1H, d, J=6.9Hz)

質量分析 (m/e): 405 (M^+)

【0347】下記の化合物を実施例113と同様にして得た。

実施例121

2-(3-フラニル)-3-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3315, 3178, 3103, 3082, 3047, 2993, 2976, 1633 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 6.57 (1H, s), 6.99 (1H, t, J=6.9Hz), 7.28-7.35 (1H, m), 7.42 (2H, s), 7.57-7.66 (3H, s), 7.75-7.81 (2H, m), 7.91 (2H, d, J=8.3Hz), 8.76 (1H, d, J=7.0Hz)

質量分析 (m/e): 340 (M^+)

【0348】下記の化合物を実施例106と同様にして得た。

実施例122

2-[4-(N-メチル)アミノフェニル]-3-[4-(スルファモイル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3778, 3415, 3313, 3055, 2968, 2895, 2821, 1724, 1666, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.69 (3H, d, J=5.0Hz), 5.91 (1H, q, J=5.0Hz), 6.52 (2H, d, J=8.6Hz), 6.94 (1H, td, J=6.8および1.1Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.26 (2H, d, J=8.6Hz), 7.39 (2H, s), 7.53 (2H, d, J=8.4Hz), 7.60 (1H, d, J=8.9Hz), 7.84 (2H, d, J=8.4Hz), 8.73 (1H, d, J=6.8Hz)

質量分析 (m/e): 379 (M^+)

【0349】下記の化合物を実施例107と同様にして得た。

実施例123

3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

IR (KBr): 3546, 3342, 3222, 3101, 2962, 2929, 2864, 1635, 1624, 1606 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 6.85 (2H, d, J=8.5Hz), 6.98 (1H, t, J=6.8Hz), 7.14 (2H, d, J=8.5Hz), 7.23-7.30 (1H, m), 7.39 (2H, s), 7.53 (1H, d, J=8.9Hz), 7.71 (2H, d, J=8.6Hz), 7.81 (2H, d, J=8.6Hz), 8.75 (1H, d, J=6.9Hz), 9.58 (1H, s)

質量分析 (m/e): 366 (M^+)

【0350】実施例124

2-(2-クロロチアゾール-4-イル)-3-(4-

125

スルファモイルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(100mg)のメタノール(2ml)とテトラヒドロフラン(2ml)中の溶液に、パラジウム(炭中10%)を加えた。大気圧下で室温で8時間還元後、反応混合物を濾過した。真空中で濾液から溶媒を留去し、

(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-(4-スルファモイルフェニル)-2-(4-チアゾリル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(60mg)を得た。

126

IR (KBr): 3402, 3298, 3184, 3105, 3047, 2976, 2673, 1631 cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.05 (1H, t, J=6.8Hz), 7.32-7.46 (1H, m), 7.40 (2H, s), 7.57 (2H, d, J=8.5Hz), 7.69 (1H, d, J=8.9Hz), 7.84 (2H, d, J=8.5Hz), 8.05 (1H, d, J=2.0Hz), 8.80 (1H, d, J=7.0Hz), 9.14 (1H, d, J=2.0Hz)
 質量分析 (m/e): 357 (M^+)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード(参考)
A61P 29/00		A61P 29/00	
35/00		35/00	
37/00		37/00	
43/00		43/00	
	111		111

Fターム(参考) 4C065 AA03 BB05 CC01 DD02 EE02
 HH01 JJ01 KK07 PP03 PP12
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05
 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05
 NA14 ZA02 ZA07 ZA08 ZA16
 ZA33 ZA36 ZA54 ZA59 ZA66
 ZA67 ZA89 ZA94 ZB11 ZB15
 ZB26 ZC33 ZC35